



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel

**„Auswirkungen des Fruktosemetabolismus auf die
Entwicklung des Metabolischen Syndroms“**

Catharina Göksun

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 474

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Ernährungswissenschaften UniStG

Betreuerin / Betreuer:

Univ.-Prof. Dr. Jürgen König

Danksagung

Für ihre Unterstützung möchte ich mich bei meinen Eltern Mervine und Edvard Göksun, bei meiner Freundin Heidrun Lange und bei Hermine Roth vielmals bedanken.

Nicht zuletzt danke ich auch meinem Betreuer Prof. Jürgen König.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis – Glossar	VIII
Einleitung und Fragestellung	1
1 Fruktosekonsum	2
1.1 Geschichtliche Hintergründe des Zuckerkonsums	2
1.2 High Fructose Corn Syrup	3
1.2.1 Geschichte	3
1.2.2 Herstellung von HFCS	4
1.2.3 Anwendung von HFCS	4
1.2.4 Weltweite Produktion von HFCS	4
1.3 Weltweiter Trend des Zuckerkonsums	5
1.3.1 Fruktose-Verbrauch in den USA	6
1.3.2 Verbrauch in Europa	10
2 Fruktose	12
2.1 Eigenschaften	12
2.2 Vorkommen	12
2.2.1 Früchte	12
2.2.2 Honig	13
2.2.3 Zuckerrohr und Zuckerrübe	13
2.2.4 High Fructose Corn Syrup (HFCS)	13
2.3 Verdauung und Absorption	13
2.4 Transport und Aufnahme	14
2.5 Intrahepatischer Metabolismus	14
2.5.1 Fruktosestoffwechsel in der Leber	14
2.5.2 Stoffwechselweg der Glukose	15
2.5.3 Vergleich der Abbauwege von Fruktose und Glukose	16
2.5.4 De Novo Lipogenese	17
2.5.5 Abbau zu Harnsäure	19
2.6 Extrahepatischer Metabolismus	20
2.7 Metabolische Endstationen oral aufgenommener Fruktose	21
2.7.1 Oxidation	22
2.7.2 Glykogensynthese	22
2.7.3 Triglyzeridsynthese	22

2.7.4	Umwandlung in Milchsäure und Laktat	23
2.8	Fruktoseausscheidung über die Niere	23
3	Fruktose und Adipositas.....	29
3.1	HFCS, Adipositas und Softdrinks.....	30
3.1.1	Störungen der hormonell geregelten Energiehomöostase	33
3.1.1.1	Leptin	34
3.1.1.2	Insulin	36
3.1.1.3	Ghrelin	36
3.1.1.4	Unterschiedliche hormonelle Reaktionen auf verschiedene Zuckergaben - Studienergebnisse	37
3.1.2	Die Malonyl-Coenzym A-Hypothese	39
3.1.3	Einfluss von Fruktose auf die Adipogenese.....	40
3.1.3.1	Förderung viszeraler Adipositas durch Fruktose	40
3.1.3.2	Auswirkung unterschiedlicher Kohlenhydrate auf die Rate der De Novo Lipogenese	41
3.2	Studien zur Untersuchung des Einflusses fruktosehaltiger Getränke auf die Entwicklung von Adipositas	43
3.2.1	Tierexperimentelle Studien	43
3.2.2	Akute und chronische Untersuchungen am Menschen	45
3.2.3	Epidemiologische Untersuchungen	46
3.3	HFCS, Adipositas und andere Lebensmittelgruppen.....	47
4	Einfluss der Fruktose auf den Fettstoffwechsel	49
4.1	Dyslipidämie und das Metabolische Syndrom	49
4.2	Metabolische und kardiovaskuläre Reaktionen auf fruktoseinduzierte Dyslipidämie	49
4.2.1	Wechselwirkungen zwischen Lipidmetabolismus und Insulinresistenz	50
4.2.1.1	Freie Fettsäuren als Mediatoren der Insulinresistenz	51
4.2.1.2	Adipozytengröße und Insulinresistenz	53
4.2.2	Atherogene Dyslipidämie	53
4.3	Einfluss der Fruktose auf Plasmalipide und Fettstoffwechsel in der Leber.....	55
4.3.1	Hypertriglyzeridämie als Folge übermäßigen Fruktosekonsums	55
4.3.2	Postprandiale TG und Nüchtern-TG	57
4.3.3	Freie Fettsäuren als ätiologischer Faktor der Hypertriglyzeridämie.....	57
4.4	Nichtalkoholische Fettleber als Folge übermäßigen Fruktosekonsums.....	58
4.4.1	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung – Definition.....	59
4.4.2	Zusammenhang Fruktosekonsum und NAFL-Erkrankung.....	59
4.4.3	Auswirkungen übermäßigen Fruktosekonsums auf den hepatischen Lipidmetabolismus	61
4.4.4	Adiponektin	62
4.4.5	Rolle der Kohlenhydrate und Zusammenhang zwischen NAFL und Adipositas	63
5	Fruktose und Bluthochdruck.....	66
5.1	Bluthochdruck	68

5.1.1	Definition und Prävalenz	68
5.1.2	Einteilung und Ätiologie.....	68
5.1.3	Klassifikation	69
5.2	Pathogenetischer Mechanismus - Bluthochdruck	69
5.2.1	Psychosozialer Stress und erhöhter Sympathikustonus	70
5.2.2	Bluthochdruck durch Störungen des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes.....	71
5.2.2.1	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	71
5.2.2.2	Erhöhter Kochsalzkonsum	72
5.2.3	Bluthochdruck und Insulinresistenz.....	72
5.2.4	Zusammenhang Bluthochdruck und Übergewicht.....	72
5.2.5	Bluthochdruck als Komponente des Metabolischen Syndroms	74
5.3	Rolle der Harnsäure in der Pathogenese des Bluthochdrucks.....	75
5.3.1	Harnsäure.....	75
5.3.2	Hyperurikämie	76
5.3.2.1	Ursachen einer Hyperurikämie.....	76
5.3.2.2	Hyperurikämie und das Metabolische Syndrom.....	77
5.3.3	Pathogenetischer Mechanismus des harnsäureinduzierten Bluthochdrucks	77
5.4	Einfluss des Fruktosekonsums – potentielle Mechanismen.....	79
5.4.1	Fruktoseinduzierte Hyperinsulinämie	79
5.4.2	Sympathisches Nervensystem und vasokonstriktorische Einflüsse.....	80
5.4.3	Nicht-enzymatische Reaktionen zwischen Fruktose und Proteinen.....	83
5.4.4	NaCl- und Wasserretention	84
5.5	Fruktose und Gicht.....	85
5.5.1	Prävalenz und Inzidenz der Gicht	86
5.5.2	Fruktoseinduzierte Gicht bei Männern und Frauen	87
5.5.2.1	Frauen	88
5.5.2.2	Männer	88
5.5.2.3	Fruktosekonsum und Gicht-Risiko	88
5.5.2.4	Rolle der Gicht im Metabolischen Syndrom	89
5.5.3	Wechselbeziehung von Bluthochdruck, Hyperurikämie und Gicht.....	89
6	Das Metabolische Syndrom	92
6.1	Prävalenz	92
6.2	Kriterien laut World Health Organisation (WHO).....	93
6.2.1	Erforderliche Kriterien.....	93
6.2.2	Andere Kriterien	93
6.3	Kriterien der European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)	94
6.4	Kriterien der International Diabetes Federation (IDF)	94
6.4.1	Erforderliches Kriterium.....	94
6.4.2	Zusätzliche Kriterien.....	94
6.5	Kriterien des National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III	96
6.6	Wissenschaftliche Beweislage für die Kriterien des Metabolischen Syndroms	97

6.6.1	Klinische Beweislage	97
6.6.2	Pathogenese des Metabolischen Syndroms.....	97
6.7	Quantitative Bestimmung der Einzelfaktoren des Metabolischen Syndroms.....	97
6.7.1	Prävalenz des Metabolischen Syndroms nach AHA/NHLBI 2004	98
6.7.2	Anteil und Häufigkeit der einzelnen Risikofaktoren am Metabolischen Syndrom	98
6.8	Stoffwechselbedingte Folgen des Fruktosekonsums für das Metabolisches Syndrom	101
Schlussbetrachtung		106
Überblick.....		110
Literaturverzeichnis.....		111
Erklärung		136

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pro-Kopf-Zuckerproduktion seit 1800.....	3
Abbildung 2: Veränderte Verfügbarkeit kalorischer Süßungsmittel.....	7
Abbildung 3A: Aufteilungsveränderungen in der Aufnahme von HFCS und Saccharose.....	8
Abbildung 3B: Aufteilungsveränderungen in der Aufnahme der täglichen Pro-Kopf-Kalorien.....	8
Abbildung 4: Fruktose- und Glukosemetabolismus in der Leberzelle.....	16
Abbildung 5: Mechanismus der fruktoseinduzierten De Novo Lipogenese.....	19
Abbildung 6: Zellulärer Abbau von Fruktose zu Harnsäure.....	20
Abbildung 7 : Prinzip der Stoffwechselwege von Fruktose.....	21
Abbildung 8: Morphologie der Tubuli (A) und renale Veränderungen (B-F).....	25
Abbildung 9: Adipositasprävalenz unter amerikanischen Kindern und Jugendlichen (Alter: 2 – 19 Jahre).....	31
Abbildung 10: Geschätzte Gesamtaufnahme von Fruktose, freier Fruktose und HFCS in Bezug auf Trends der Adipositas- und Übergewichtsprävalenz in den Vereinigten Staaten.....	32
Abbildung 11: Änderungen des gesamten abdominalen Fettgewebes (Total), des subkutanen Fettgewebes (SAT) und des viszeralen Fettgewebes (VAT) nach 10-wöchigem Verzehr von Glukose- oder Fruktose-haltigen Getränken.....	40
Abbildung 12: Zunehmende Veränderungen des Körpergewichts.....	44
Abbildung 13: Durchschnittliche Veränderung der Übergewichts- und Adipositasprävalenz bei Kindern (Alter: 7-11 Jahre).....	46
Abbildung 14: Mechanismus der durch Fettsäuren induzierten IR im Skelettmuskel.....	52
Abbildung 15: Leberstoffwechsel.....	61
Abbildung 16: Inzidenzvergleich der NAFL zwischen Normalgewichtigen und Adipösen nach Quartile des Harnsäurespiegels.....	64
Abbildung 17: Ätiologische Faktoren der Entwicklung von BHD.....	70
Abbildung 18: Einfluss von Übergewicht, IR sowie der Aktivierung des RAAS und des SNS auf die Pathophysiologie von BHD.....	74
Abbildung 19: Interaktionsanalyse zwischen Blutdruck und MetSyn.....	85
Abbildung 20: Fruktoseinduzierter Mechanismus der Entwicklung von BHD.....	80
Abbildung 21: Harnsäure-steigernder Mechanismus des Fruchtzuckers.....	81

Abbildung 22: Potentieller Mechanismus der fruktoseinduzierten Hyperurikämie mit nachfolgendem Bluthochdruck.....	83
Abbildung 23: Häufigkeit der Gicht bei Männern und Frauen (England).....	86
Abbildung 24: Prävalenz des MetSyn nach AHA/NHLBI 2004.....	98
Abbildung 25: Anteil der einzelnen Kriterien am MetSyn bei Männern nach Alter.....	99
Abbildung 26: Anteil der einzelnen Kriterien am MetSyn bei Frauen nach Alter.....	99
Abbildung 27: Prävalenz der fünf Risikofaktoren bei PatientInnen mit MetSyn, getrennt nach Geschlecht.....	100
Abbildung 28: Lipogenetischer Verlauf des Fruktosestoffwechsels.....	102
Abbildung 29: Vermeintlicher Mechanismus, über welchen überschüssige Fruktoseaufnahme zum MetSyn führt.....	104
Abbildung 30: Prävalenz der MetSyn-Komponenten in Personen mit und ohne MetSyn.....	105

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Länder mit weltweit höchstem Zuckerkonsum.....	5
Tabelle 2: Hauptquellen für die Aufnahme an zugesetztem Zucker.....	9
Tabelle 3: Rate der De Novo Lipogenese schlanker und adipöser Frauen, 96h nach diätischer Behandlung.....	42
Tabelle 4: Einteilung anhand von Krankheitsursachen – Überblick.....	68
Tabelle 5: Unterteilung der BHD in verschiedene Kategorien und Klassifikation nach der Deutschen Hochdruckliga.....	69
Tabelle 6: Relatives BHD-Risiko bei prävalenter Hyperurikämie – Studienergebnisse.....	78
Tabelle 7: Anteil der PatientInnen mit und ohne MetSyn, stratifiziert nach gleichzeitigem Vorliegen von erhöhtem Taillenumfang und erhöhtem Blutdruck.....	95
Tabelle 8: Anteil der PatientInnen mit und ohne MetSyn, stratifiziert nach gleichzeitigem Vorliegen von erhöhtem Taillenumfang und erhöhtem Blutdruck.....	100

Abkürzungsverzeichnis – Glossar

ADP	Adenosin-Di-Phosphat
AGE	Advanced Glycosylation Endproducts
AgRP	Agouti-related Peptid
AMP	Adenosin-Mono-Phosphat
Ang II	Angiotensin II
ATP	Adenosintriphosphat
BHD	Bluthochdruck, Hypertonie
BMI	Body Mass Index
BRFSS	Behavioral Risk Factor Surveillance System
CART	Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript
CO ₂	Kohlendioxid
CVD	Cardiovascular Disease, kardiovaskuläre Erkrankungen
DM II	Diabetes mellitus Typ II
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNL	De Novo Lipogenese
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
En%	Energie%, Prozentanteil der Gesamtenergie
eNOS	Endotheliale NO-Synthase
FAS	Fatty Acid Synthase, Fettsäure-Synthase
FFS	Freie Fettsäuren
FPG	Fasting Plasma Glucose, Nüchtern-Blutzucker
FS	Fettsäuren
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL	High Density-Lipoproteine
HFCS	High Fructose Corn Syrup
HFrD	High Fructose Diet, Diät mit hochdosierter Fruktosegabe
HMG-CoA	Hydroxy Methylglutaryl-Coenzyme A
IDF	International Diabetes Federation
IGT	Impaired Glucose Tolerance, gestörte Glukosetoleranz
IMP	Inosin-Monophosphat
IR	Insulinresistenz
KHK	Koronare Herzkrankheit
K _m	Michaelis-Menten-Konstante

LPL	Lipoprotein-Lipase
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MetSyn	Metabolisches Syndrom
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NAFL	Nichtalkoholische Fettleber
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis, Fettleberhepatitis
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NH ₃	Ammoniak
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NO	Stickstoffmonoxid
NTG	Nüchterntriglyzeride
o.D.	ohne Datum
OGTT	Oraler Glukose-Toleranz-Test
POMC	Proiomelanokortin
PPTG	Postprandiale Tgriglyzeride
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROS	Reactive Oxygen Species, reaktiver Sauerstoffspezies
SNS	Sympathisches Nervensystem
SRE	Sterole Responsive Elements
SREBP-1c	Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c
SSB	Sugar Sweetenden Beverage, kalorisch gesüßte Getränke z.B. Softdrinks
TG	Triglyzeride
VLDL	Very Low Density-Lipoproteine
ZNS	Zentralnervensystem

Einleitung und Fragestellung

Einleitung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Beweislage rund um das Thema Fruktose in Hinblick auf die Entwicklung des Metabolischen Syndroms zu untersuchen. Zahlreiche Untersuchungen, Studien und Nachforschungen wurden in den letzten Jahrzehnten angestrengt, um einen evidenten Zusammenhang zwischen Fruktose und den begünstigenden Effekten in Bezug auf Adipositas, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und anderen Risikofaktoren, die mit dem Metabolischen Syndrom in Zusammenhang gebracht werden, festzustellen.

Die Grundlagen und Voraussetzungen, unter denen diese Untersuchungen durchgeführt wurden, unterscheiden sich zum Teil erheblich, wodurch eine Vergleichbarkeit erschwert wird. Die Übertragung vom Tierversuch auf den Menschen, die eingesetzten Mengen, die Art der Gabe und die verwendete Bezugskontrolle spielen eine wesentliche Rolle in der Beurteilung der Evidenz für den Menschen.

Die Bestrebung dieser Arbeit liegt daher darin, einen Überblick zu vermitteln und die Fragestellung dahin gehend zu beantworten, ob die wissenschaftliche Beweislage in Bezug auf Fruktose und die Entwicklung des Metabolischen Syndroms, ausreichend stark ist, um Empfehlungen oder Warnungen auszusprechen.

Fragestellung:

Hat die Aufnahme von Fruktose – egal aus welcher Quelle – nachteilige Auswirkungen auf den Stoffwechsel des Menschen und damit auf die Entwicklung des Metabolischen Syndroms?

Und wenn ja, ab welcher Menge?

Wird es angebracht sein, den Fruktosegehalt eines Lebensmittels bzw. Getränkes in Zukunft zu deklarieren?

1 Fruktosekonsum

1.1 Geschichtliche Hintergründe des Zuckerkonsums

Bis zum 18. Jahrhundert spielte Zucker in der menschlichen Ernährung eine kleine Rolle.

Die Vorfahren des heutigen Menschen ernährten sich in erster Linie durch Jagen und Sammeln. Ihre Nahrung bestand zum größten Teil aus Proteinen, moderaten Anteilen Fett und relativ geringen Mengen Kohlenhydraten, welche in erster Linie aus Beeren und Früchten stammten.

Bis zur Zeit der Kreuzzüge (11. Jh. nach Chr.) war Honig das am meisten - wenn auch in sehr minimalen Mengen - eingesetzte Süßungsmittel in Europa. Während dieser Zeit lernten die Westeuropäer den im Mittleren Osten eingesetzten Zucker erstmals kennen [TAPPY und LÊ, 2010].

Historische Analysen zeigen, dass 1000 n.Chr. nur wenige Europäer von der Existenz des Zuckers (i. F. v. Saccharose) wussten. Bereits im Jahr 1650 war sie jedoch schon ein weitverbreiteter Bestandteil in der Medizin sowie in literarischen Darstellungen und der Nahrung [MARRIOTT et al., 2009].

Mit Beginn des 18. Jahrhunderts entwickelte sich der internationale Handel mit zuckerrohrproduzierenden Ländern und auch die Methoden zur Zuckerraffination etabliert wurden. Zunächst wurde Zucker vorwiegend aus Zuckerrohr gewonnen und anschließend nach Europa oder Nordamerika exportiert; erst später erfolgte der Gewinn aus Zuckerrüben.

Anfangs wurde Zucker vor allem als Süßungsmittel der populären Getränke Tee und Kaffee eingesetzt, später wurde er auch für die Herstellung von Backwaren und Süßigkeiten verwendet.

Seit der Wende des 20. Jahrhunderts ist Zucker ein wesentlicher Bestandteil der Ernährung in westlichen Ländern geworden und wird dort vor allem in Form von Saccharose aufgenommen [TAPPY und LÊ, 2010].

Die folgende Abbildung zeigt die Pro-Kopf-Produktion – und damit auch die Verfügbarkeit - von Zucker (in Tonnen/Jahr) und stellt sie den Zahlen des Bevölkerungswachstums der Industrieländer gegenüber (Abb. 1):

Pro-Kopf-Zuckerproduktion seit 1800

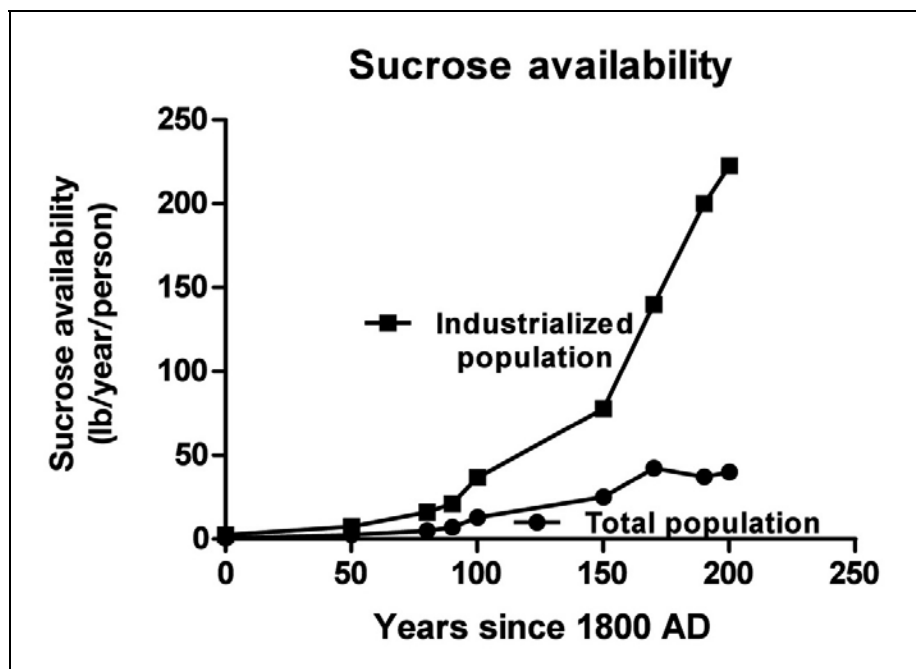


Abb. 1: entnommen aus Bray [2010]

Diese Grafik zeigt, dass die Verfügbarkeit von Zucker weltweit zugenommen hat, besonders stark aber in der Bevölkerung industrialisierter Länder.

1.2 High Fructose Corn Syrup

1.2.1 Geschichte

In den 1960er Jahren entwickelte die Industrie Methoden um aus billigem Mais durch Extraktion, Hydrolyse und enzymatische Isomerisierung, einen neuen Süßstoff zu gewinnen, bei dem der Gehalt an Glukose und Fructose variabel eingestellt werden kann. Dieser Süßstoff läuft in Amerika unter dem Namen HFCS [TAPPY und LÊ, 2010].

1967 wurde HFCS in den USA eingeführt und führte in den darauf folgenden Jahrzehnten zu einem exponentiellen Anstieg der aufgenommenen Fructose in der Ernährung der amerikanischen Bevölkerung [HALLFRISCH, 1990].

Die in den 60er Jahren eingeführte Form des High Fructose Corn Syrup enthielt 42% freie Fructose und wurde daher als HFCS-42 bezeichnet. 1977 begann die Produktion von HFCS-55 (55% freie Fructose), welcher eine etwas höhere Süßkraft als HFCS-42 aufweist. Im Jahr 2000 wurden bereits mehr als 60% des verwendeten HFCS von HFCS-55 abgedeckt [BRAY et al., 2004].

Heute wird er in Form von HFCS-55 (55% Fruktose) vor allem in Getränken eingesetzt, während HFCS-42 überwiegend in Lebensmitteln zum Einsatz kommt [AKHAVAN und ANDERSON, 2007].

1.2.2 Herstellung von HFCS

Zur Erzeugung von HFCS wird Maisstärke oder Stärke anderer pflanzlicher Grundstoffe, unter Verwendung starker Säuren oder Enzyme, welche den Abbau von Stärke katalysieren, in Glukose umgewandelt. Da das gewonnene Produkt nicht ausreichend süß ist, um mit Saccharose zu konkurrieren, wendet man die von Mikroorganismen erzeugte Glukoseisomerase an, um einen Teil der aus der Stärke gewonnenen Glukose in Fruktose umzuwandeln. Die im Sirup enthaltenen Säuren aus der Säurekatalyse müssen im Aufreinigungsschritt nachträglich entfernt werden [OTTE, 1985, United States Patent].

1.2.3 Anwendung von HFCS

Die hohe Süßkraft von HFCS, seine organoleptischen Eigenschaften, die niedrigen Produktionskosten und seine Fähigkeit, Backwaren eine längere Haltbarkeit sowie eine langanhaltende Feuchtigkeit zu verleihen, trugen zu einem raschen Anstieg seines Verbrauchs auf Kosten der Saccharose bei [TAPPY und LÊ, 2010].

HFCS ist ein beliebter Ersatz für Saccharose in kohlensäurehaltigen Getränken, Backwaren, Milchprodukten, Dosenfrüchten, Marmeladen und Fruchtgelees geworden. Die weltweit größten Produzenten und Konsumenten sind die U.S.-Amerikaner. In den Vereinigten Staaten ist HFCS der wichtigste Süßstoff in Softdrinks und anderen nichtalkoholischen Getränken, aber auch in vielen Lebensmitteln und ist somit die Hauptaufnahmequelle für Fruktose [BRAY et al., 2004].

2007 lag der Pro-Kopf-Schwund von HFCS bereits bei 41% und der von Saccharose nur mehr bei 45% (Vergleich Abb. 3A auf Seite 18). Die restlichen 14% wurden durch Glukosesirup, reine Glukose und Honig abgedeckt [TAPPY und LÊ, 2010].

1.2.4 Weltweite Produktion von HFCS

Es liegen nur wenige Daten über die Produktion von HFCS in Europa vor. In den 1990er Jahren zählten Spanien, Belgien und Deutschland zu den am meisten produzierenden Ländern. In Asien wird der höchste Anteil an HFCS in Japan produziert [VUILLEUMIER, 1993].

Während die USA HFCS zu relativ günstigen Konditionen herstellen können (Zugang zu Mais zu Weltmarktpreisen, Produktion ertragreicher Pflanzen und Massenproduktionsvorteile), ist die EU im Rahmen ihrer Agrarpolitik von Mais-Importen

abhängig und limitiert den Absatz von HFCS durch Quotenregelungen, die Monopolbildung verhindern. Dadurch hat HFCS nur einen begrenzten Marktanteil in der EU [MITCHELL, 2004].

Laut der deutschen Zuckerartenverordnung aus dem Jahr 2003, müssen Erzeugnisse wie Glukosesirup mit mehr als 5% Fruktose im Gewicht der Trockenmasse als „Glukose-Fruktose-Sirup“ bzw. als „Fruktose-Glukose-Sirup“ – je nachdem ob der Fruktose oder Glukosegehalt überwiegt – bezeichnet werden [ANONYMUS, 2003a].

1.3 Weltweiter Trend des Zuckerkonsums

Es ist schwierig, die Fruktoseaufnahme einer Population abzuschätzen. In der Regel werden dazu der Pro-Kopf-Verbrauch oder individuelle Aufzeichnungen der Nahrungsaufnahme herangezogen [TAPPY und LÊ, 2010].

Die Datenbank des United States Department of Agriculture (USDA) des Economic Research Services (ERS) bietet einen Überblick über die weltweite Produktion, Versorgung und Verteilung von Zucker – durch welche eine Schätzung des Zuckerkonsums erfolgen kann (Division der Gesamtversorgung durch Bevölkerungszahl) [ANONYMUS, 2011a].

Länder mit weltweit höchstem Zuckerkonsum

Country	Gesamtverbrauch 2011/2012 (1000 Tonnen)
India	25,000
EU-27	17,600
China	14,300
Brazil	11,500
United States	10,355
Russia	6,245
Indonesia	5,200
Mexico	4,553
Pakistan	4,300
Egypt	2,850
Weltweit	160,048

Tab. 1: entnommen von Anonymus [2011a]

Es liegen Daten über verschiedene kalorische Süßungsmittel wie Zucker im Allgemeinen, Süßungsmittel aus Maisstärke aber auch über Zucker aus Honig und Ahornsirup vor.

Dieser Datenbank entsprechend gelten weltweit folgende Länder als die Top-10-Konsumenten von Zucker (Tabelle 1) [ANONYMUS, 2011a].

Schätzungen der durch HFCS aufgenommenen Kalorien zeigen, dass der Pro-Kopf-Konsum in den USA von 0,5 g HFCS/d im Jahr 1970 auf 56,4 g HFCS/d im Jahr 1999 gestiegen und 2010 auf 43,3 g/d gesunken ist. Diese geschätzten Zahlen sind bereits auf Verluste adjustiert (ANONYMUS, 2011a). Dennoch muss darauf hingewiesen werden, dass die Abschätzung des Schwundes durch den gemessenen Pro-Kopf-Verbrauch eine Überschätzung des tatsächlich aufgenommenen Zuckers - bzw. der Fruktose - ist, da neben dem häuslichen Abfall auch industrielle Verluste auftreten [TAPPY und LÊ, 2010].

Eine exaktere Messung zur Fruktoseaufnahme liefern Aufzeichnungen individueller Verzehrsprotokolle, welche gewöhnlich über einen Zeitraum von ein bis drei Tagen erstellt werden. Aus den Aufzeichnungen über die verzehrten Lebensmittel lässt sich der Fruktosegehalt und damit die Aufnahme dieses Zuckers ermitteln [TAPPY und LÊ, 2010]. Diese Methode liefert zwar eine sorgfältige Einsicht in die individuelle Fruchtzuckeraufnahme, eine Extrapolation auf die Gesamtbevölkerung ist jedoch abhängig von der aufgezeichneten Bevölkerungs-Stichprobe [PARK und YETLEY, 1993].

1.3.1 Fruktose-Verbrauch in den USA

Der Pro-Kopf-Verbrauch – gemessen als Schwund – wird in den Vereinigten Staaten seit 1909 jährlich aufgezeichnet. Die Aufzeichnungen liefern einerseits nützliche Daten, um Verbrauchertrends zu beobachten, andererseits sind die angegebenen Mengen meist Überschätzungen des tatsächlichen Verzehrs [TAPPY und LÊ, 2010].

Der zunehmende Verbrauch von HFCS in den USA Ende des 20. Jahrhunderts – allein in der Zeit zwischen 1970 und 1990 stieg sein Einsatz um 1000% - bietet eine Möglichkeit zur Charakterisierung des Fruktosekonsums, welcher sich nur durch Abschätzungen definieren lässt [BRAY et al., 2004].

So betrug der durchschnittliche, jährliche Pro-Kopf-Verbrauch von HFCS zwischen 1972 und 1976 3,5 lb (entspricht etwa 1,6 kg) und im Jahr 1997 bereits 62,4 lb (entspricht etwa 28,3 kg) [PUTNAM und ALLSHOUSE, 1999]. Nachdem 1999 ein Spitzenwert von 63,7 lb/Kopf/Jahr erreicht war, sank die Verfügbarkeit bzw. der

Konsum von HFCS auf 59 lb/Kopf im Jahr 2005. Dieser Rückgang wird auf die gestiegene Popularität nicht-kalorischer Soft-Drinks (Diät-Getränke) zurückgeführt [WELLS und BUZBY, 2008].

Die folgende Grafik des USDA/ERS zeigt diesen Trend (Abb. 2):

Veränderte Verfügbarkeit kalorischer Süßungsmittel

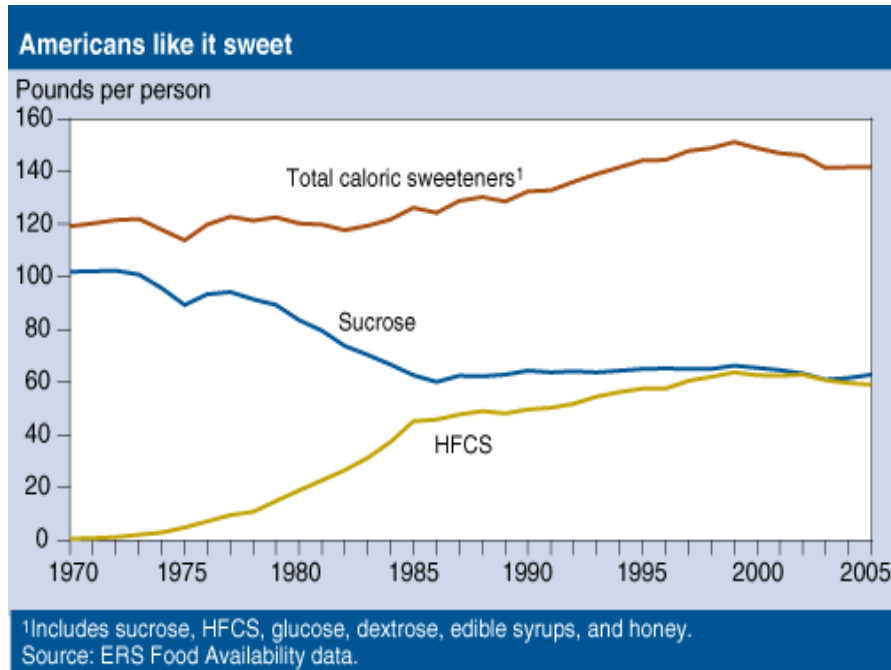


Abb. 2: entnommen aus Sankanran [2008]

Die veränderte Zusammensetzung der aufgenommenen Energie aus Saccharose und HFCS (Abb. 3A) sowie aus anderen Nahrungsmitteln (Abb. 3B) zeigt einen Anstieg der Energieaufnahme in den Jahren zwischen 1970 und 2006. So wurde Saccharose bereits 1985 auf einen Anteil von etwa 50% durch HFCS zurückgedrängt. 2007 repräsentierten 45 % des gesamten Zuckerverbrauchs Saccharose, 41 % HFCS und die restlichen 14 % machten Glukosesirup, Glukose und Honig aus. Der Pro-Kopf-Schwund an Zucker stieg in diesem Zeitraum um 15 % [USDA/ERS zit. nach TAPPY und LÊ 2010].

Untersuchungen zur Abschätzung der Verteilung des HFCS-Konsums bei Amerikanern im Alter über 2 Jahren ergaben, dass Konsumenten der obersten Quintile – das entspricht 20% der Bevölkerung – 11% ihrer aufgenommenen Energie durch HFCS decken. Zwar handelt es sich bei diesen Angaben um sehr vorsichtige Schätzungen des HFCS-Konsums, dennoch zeigten diese Berechnungen, dass Personen derselben Gruppe nahezu die Hälfte ihrer aufgenommenen Kohlenhydratmenge durch kalorische Süßungsmittel und ein Fünftel durch HFCS decken. Dabei stammt der Großteil der aufgenommenen kalorischen Süßungsmittel von kalorisch gesüßten Getränken – vor

allem von alkoholfreien Softdrinks, deren Aufnahme mit steigender Quintile zunimmt [BRAY et al., 2004].

Aufteilungsveränderungen in der Aufnahme von HFCS und Saccharose (A) und der täglichen Pro-Kopf-Kalorien (B)

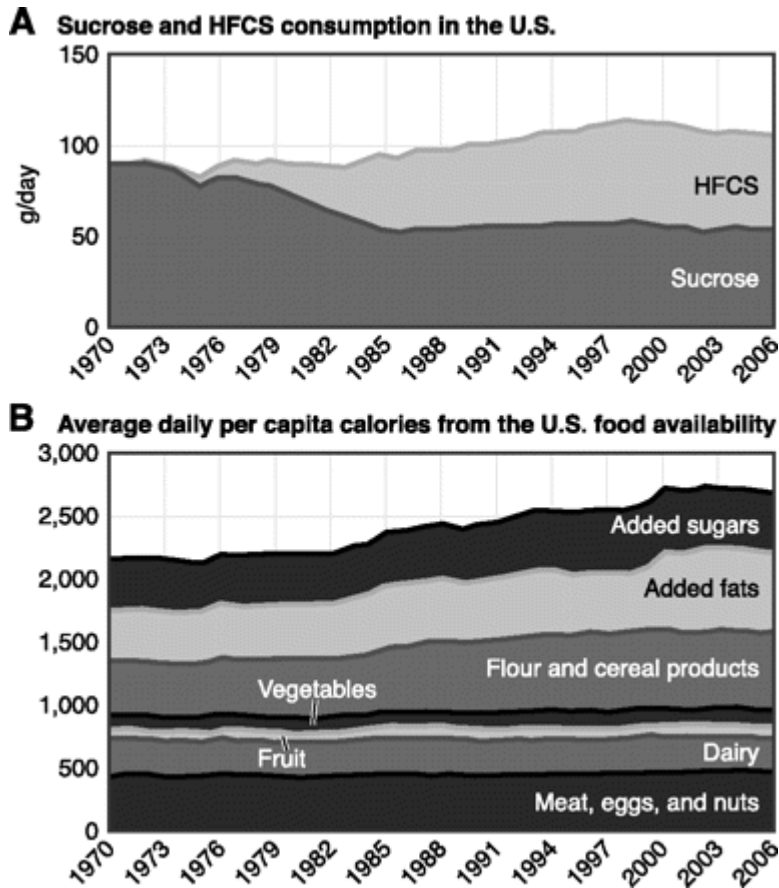


Abb. 3 A + B: entnommen aus Tappy und Lê [2010]

Angaben des USDA/ERS zufolge stieg der Verbrauch an Zucker und anderen kalorischen Süßungsmitteln zwischen 1970 und 2005 um 19 %, was einer zusätzlichen Kalorienaufnahme von 76 kcal/d entspricht. In Teelöffeln (1 TL ~ 4 g) ausgedrückt, ergibt dies einen Anstieg von 25 TL (1970) auf knapp 30 TL (2005) [JOHNSON et al., 2009]. Im Vergleich dazu ergaben Abschätzungen des National Cancer Institute (NCI) auf Basis der Ergebnisse des NHANES (2001-2004), eine mittlere Aufnahme von 22,2 TL zugesetztem Zucker pro Person und Tag. Dieser Zuckerzusatz inkludiert weißen und braunen Zucker, Rohzucker, Sirup, Honig und Melasse; separat konsumiert oder als Zutat in verarbeiteten bzw. zubereiteten Nahrungsmitteln wie Brot, Kuchen, alkoholfreien Getränken, Marmelade und Eiscreme [ANONYMUS, 2010].

Diesen Daten zufolge liegt die in den USA durchschnittlich aufgenommene Fructosemenge, geht man von 50 % des Gesamtzuckerverbrauchs aus, bei 11 – 15 TL bzw. 44 – 60 g bzw. 176 – 240 kcal pro Tag/Person.

Bei Kindern über sechs Jahren und Erwachsenen bis 50 Jahren sind die Hauptaufnahmequellen von Fructose mit Zucker gesüßte, nichtalkoholische Getränke. Zu den Höchstkonsumenten zählen Erwachsene beider Geschlechter der Altersgruppe von 19-22 Jahren. Ebenso zählen Personen mit geringem Einkommen zu den Konsumenten mit der höchsten Fructoseaufnahme in der Bevölkerung [TAPPY und LÊ, 2010].

Hauptquellen für die Aufnahme an zugesetztem Zucker

<i>Major Sources of Added Sugars in the American Diet</i>	
Food Categories	Contribution to Added Sugars Intake (% of Total Added Sugars Consumed)
Regular soft drinks	33.0
Sugars and candy	16.1
Cakes, cookies, pies	12.9
Fruit drinks (fruitades and fruit punch)	9.7
Dairy desserts and milk products (ice cream, sweetened yogurt, and sweetened milk)	8.6
Other grains (cinnamon toast and honey-nut waffles)	5.8

Absteigende Reihenfolge an Lebensmittelgruppen, die mehr als 5% des zugesetzten Zuckers ausmachen.

Tab. 2: entnommen aus Johnson et al. [2009]

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, tragen in erster Linie Getränke wie Softdrinks und andere mit Zucker gesüßte Getränke zu der hohen Aufnahme von Zucker bei.

Kalkulationen zur Fructoseaufnahme liegen aus dem Jahr 1993 vor [PARK und YETLEY, 1993]. Zu diesem Zeitpunkt wurden laut USDA in den USA etwa 7000 Tonnen HFCS produziert. Nach einem zwischenzeitlichen Anstieg ist der Wert im Jahr 2010 wieder bei etwa 7.500 Tonnen angelangt [ANONYMUS, 2011a].

Die von Park und Yetley [1993:745] ermittelten Werte basieren auf Daten des USDA von 1977-78 und aus Datenbanken mit Mengenangaben über Zuckergehalte in Lebensmitteln. Den Schätzungen zufolge lag die mittlere Fructoseaufnahme in den USA demnach zwischen 15 g/d bei Kleinkindern und 54 g/d bei Männern zwischen 15 und 18 Jahren. Den berechneten Durchschnittswert geben die Autoren mit 37 g/Person/d an, was einem Anteil von 7-9% der gesamten Energieaufnahme entspricht [PARK und YETLEY, 1993].

Auch wenn diese Werte Anfang der 90er Jahre errechnet wurden, so stammen die Verfügbarkeitsdaten doch aus dem Jahr 1977-78 und geben daher den Konsum aus dieser Zeit wieder. 10 Jahre später, 1987-88, lag die Fructoseaufnahme bereits bei 39 g/d, entsprechend einem Prozentanteil von 9 % der Gesamtenergie. Zwischen 1988 und 1994 stieg die Fructoseaufnahme weiter und erreichte Werte von 55g/d (10 En%). Schätzungen zufolge stammt nur ein Drittel der aufgenommenen Fructose aus Früchten, die restlichen zwei Drittel werden von gesüßten Getränken und Lebensmitteln abgedeckt.

Ein ähnlicher Trend der Fructoseaufnahme und der kalorienfreien Süßstoffe kann weltweit beobachtet werden [BANTLE, 2009].

1.3.2 Verbrauch in Europa

Über den Gesamtzuckerverbrauch liegen sehr wenige Daten vor. Wie aus der Kalkulationstabelle des USDA hervorgeht, liegt der derzeitige (Jahr 2011/12) Gesamtverbrauch (entsprechend der Produktion an raffiniertem Zucker) in der EU bei 17,5 Mio. Tonnen Zucker. Ähnliche Mengen werden auch von der Wirtschaftlichen Vereinigung Zucker e.V. (WVZ) / Verein der Zuckerindustrie e.V. (VdZ) genannt (20 Mio. Tonnen Produktion, 16 Mio. Tonnen Verbrauch) [ANONYMUS, 2005a].

Tappy und Lê [2010] führen in ihrem Review eine Zunahme von 1.500% zwischen dem 18. und 19. Jahrhundert in England an.

Bereits um das Jahr 1900 machte Saccharose 20% der aufgenommenen Energie in der Ernährung der englischen Bevölkerung aus (basierend auf Rohstoffdaten), somit hatte sich die Verwendung von Zucker bei den Briten innerhalb von 150 Jahren um 2500% gesteigert [MINTZ zit. nach MARRIOTT et al., 2009, S. 1228].

Als weiteres Beispiel gibt Bray [2010:1003] einen Zuckerkonsum von 2 kg/Kopf im Jahr 1825 und 36kg/Kopf im Jahr 1980 in Deutschland an.

Dieser Wert ist seitdem annähernd gleich geblieben [CORVES, 2010].

2 Fruktose

In diesem Kapitel werden die Eigenschaften und das Vorkommen der Fruktose sowie ihre Stoffwechselwege im menschlichen Organismus beleuchtet.

2.1 Eigenschaften

Fruktose (Fruchtzucker, Lävulose) ist ein Monosaccharid, das zur Gruppe der Ketohexosen gezählt wird [BIESALSKI et al., 2010]. Seine chemische Formel $C_6H_{12}O_6$ ist ident mit der von Glukose. Der Unterschied der chemischen Struktur von Fruktose im Vergleich zu Glukose liegt in der Keto-Gruppe auf Position 2, anstelle der in Glukose vorliegenden Aldehydgruppe [TAPPY und LÉ, 2010].

Als süßestes aller Monosaccharide besitzt Fruktose in kristalliner Form die doppelte Süßkraft von Saccharose. In gelöster Form nimmt die Süße jedoch ab, da einzelne Moleküle ihre Konfigurationsform ändern [BIESALSKI et al., 2010].

Chemisch ist Saccharose aus je einem Mol Fruktose und einem Mol Glukose aufgebaut, welche glykosidisch miteinander verbunden sind und durch Säuren oder das Enzym Invertase (= Saccharase) gespalten werden können [EBERMANN und ELMADFA, 2008].

2.2 Vorkommen

Fruktose ist gemeinsam mit Glukose Bestandteil des Disaccharids Saccharose, welche auch die Hauptquelle für die vom Menschen konsumierte Fruktose darstellt.

Saccharose kommt natürlicherweise in reifen Früchten und in größeren Mengen in Honig, Zuckerrüben, Zuckerrohr und HFCS vor [TAPPY und LÉ, 2010].

2.2.1 Früchte

Früchte enthalten durchschnittlich 1-7% Fruktose. Besonders hohe Fruchtzuckergehalte haben Trockenfrüchte sowie Äpfel, Birnen und Trauben. Mit zunehmendem Reifegrad nimmt auch die Süße der Früchte zu, da durch den Reifeprozess, die in den Früchten enthaltene Saccharose enzymatisch in Glukose und Fruktose gespalten wird [BIESALSKI et al., 2010].

2.2.2 Honig

Der zur Honigherstellung gesammelte Fruchtnektar enthält ebenfalls Saccharose, diese wird von den Bienen enzymatisch durch Ausscheidung von Invertase gespalten, sodass der Fruktosegehalt von Honig bis zu 40% der Trockenmasse ausmachen kann [BIESALSKI et al., 2010].

2.2.3 Zuckerrohr und Zuckerrübe

Sowohl die Zuckerrübe als auch das Zuckerrohr liefern je etwa 20% Saccharose, d.h. etwa 10% Fruktose [EBERMANN und ELMADFA, 2008].

2.2.4 High Fructose Corn Syrup (HFCS)

Mit Hilfe des Enzyms Glukose-Isomerase kann aus Maisstärke effizient Glukose gewonnen und diese durch enzymatische Isomerisierung in variable Mengen Fruktose umgewandelt werden. So wurden in den USA 1967 ein Glukose-Fruktose-Sirup mit einem Fruktosegehalt von 42 % (HFCS-42) und 1977 ein Fruktose-Glukose-Sirup mit einem Fruktosegehalt von 55 % (HFCS-55) auf den Markt gebracht [BRAY et al., 2004].

In Vergleichsstudien zur Untersuchung der Süßkraft wurde Saccharose mit einem Süßgeschmack von 100 als Standard festgelegt. Fruktose hat demnach eine Süße von 173 und Glukose eine Süße von 74 [KRAUSE und MAHAN, 1984]. Wendet man diese Werte nun zur Festlegung der Süßkraft von High Fructose Corn Syrup an, so ergibt sich eine Süße von 116 für HFCS-42 und eine Süße von 128 für HFCS-55 [BRAY et al., 2004].

Andere Quellen sprechen von der gleichen Süßkraft für HFCS-55 und Saccharose [BANTLE, 2009].

2.3 Verdauung und Absorption

Wird Fruktose in gebundener Form aufgenommen, z.B. in Form von Saccharose, so erfolgt eine Hydrolyse durch bürstensaumständige Glukosidasen des Dünndarmepithels, durch welche das Disaccharid in seine Bausteine Glukose und Fruktose zerlegt wird. Die Aufnahme in die Enterozyten (Darmzellen) erfolgt passiv durch den Transporter GLUT5 [BIESALSKI et al., 2010]. Dieser für Fruktose spezifische Transporter ist ATP- und Natrium-unabhängig. Verglichen mit Glukose ist die Absorption von Fruktose quantitativ limitiert [TAPPY und LÉ, 2010], sodass es bei großen Mengen oral zugeführter Fruktose häufig zu einer Malabsorption infolge einer Überlastung der Transportsysteme kommt [BIESALSKI et al., 2010].

Ein Teil der Fruktose in den Enterozyten wird zu Laktat konvertiert und so an das Blut abgegeben. Zwar ist dies auch bei Glukose der Fall, jedoch scheint die Umwandlung in Laktat für Fruktose spezifisch zu sein, da ein weit größerer Anteil der in den Enterozyten befindlichen Fruktose in Laktat umgewandelt wird, als dies bei Glukose der Fall ist (12 % vs. 2 %) [BJÖRKMAN et al., 1984]. Diese fruktoseinduzierte Laktatproduktion könnte von Bedeutung sein, da ein Zusammenhang zwischen intravenöser Fruktosegabe und dem Auftreten einer Laktatazidose festgestellt wurde [WOODS und ALBERTI, 1972]. Der Transport von Fruktose aus den Enterozyten in die Blutgefäße erfolgt passiv durch GLUT2 auf der basolateralen Seite der Darmzellen [TAPPY und LÉ, 2010].

2.4 Transport und Aufnahme

Im Blut wird Fruktose in gelöster Form zu den Körperzellen transportiert, wo sie generell über GLUT2 und GLUT5 aufgenommen wird.

Bei gesunden Erwachsenen beträgt die Plasmakonzentration etwa 0,13 mmol/l, diese kann jedoch bei sehr hoher Fruktosezufuhr steigen [BIESALSKI et al., 2010a].

2.5 Intrahepatischer Metabolismus

Der Stoffwechsel von Fruktose und Glukose in der Leber durchläuft verschiedene Wege, die hier beschrieben und voneinander unterschieden werden sollen. Dies dient einem besseren Verständnis für die verschiedenen Folgen, die durch die beiden Monosaccharide im Körper ausgelöst werden.

2.5.1 Fruktosestoffwechsel in der Leber

Nachdem die Fruktose ins Blut aufgenommen wurde, wird sie in der Pfortader zur Leber transportiert, welche sie rasch und effizient über den GLUT2-Transporter aufnimmt [TAPPY und LÉ, 2010].

Fruktose wird fast ausschließlich von der Leber umgesetzt, wo eine rasche Umwandlung der Fruktose in Fruktose-1-Phosphat erfolgt. Diese Umwandlung wird durch das auf Fruktose spezifizierte Enzym Fruktokinase katalysiert und ist ATP-abhängig. Die niedrige K_m der Fruktokinase spricht für die hohe Spezifität und die rasche Umsetzung der Fruktose durch das Enzym [TAPPY und LÉ, 2010], welches zudem eine Ketohexokinase ist. Die Spezifität der Fruktokinase für Fruktose lässt sich durch die Tatsache erklären, dass Fruktose die einzig relevante Ketohexose in der menschlichen Ernährung ist.

Nachdem Fruktose unter ATP-Verbrauch zu Fruktose-1-Phosphat phosphoryliert wurde, wird dieses durch das Leberenzym Aldolase B in Glycerinaldehyd und Dihydroxyacetonphosphat abgebaut. Letzteres stellt auch ein Zwischenprodukt der Glykolyse dar, da Aldolase B auch im Abbau von Glukose mitwirkt, indem sie Fruktose-1,6-Bisphosphat in Glycerinaldehyd-3-Phosphat und Dihydroxyacetonphosphat spaltet [MAYES, 1993].

Das bedeutet, dass die Metabolite des Fruktoseabbaus auf dieser Ebene als C 3-Körper in die Glykolyse eintreten können [BIESALSKI et al., 2010].

Das dritte Enzym im Stoffwechselweg der Fruktose ist die Triosekinase, welche die Phosphorylierung des Glycerinaldehyds durch ATP katalysiert, wodurch es zur Bildung von Glycerinaldehyd-3-Phosphat kommt, einem weiteren Zwischenprodukt, das auch in der Glykolyse gebildet wird [MAYES, 1993].

Auf der Stufe der Triosephosphate treffen sich die Stoffwechselwege von Fruktose und Glukose [TAPPY und LÊ, 2010].

2.5.2 Stoffwechselweg der Glukose

Der Stoffwechsel der Glukose unterscheidet sich von dem der Fruktose im Wesentlichen dadurch, dass Glukose durch ihre den Abbau katalysierenden Enzyme kontrolliert wird.

Nach Eintritt der Glukose in die Glykolyse wird diese in einem ersten Schritt durch das Enzym Hexokinase IV (Glukokinase) zu Glukose-6-Phosphat phosphoryliert [TAPPY und LÊ, 2010]. Die Glukokinase ist durch eine hohe K_m für Glukose charakterisiert, wodurch die Phosphorylierungsrate je nach Glukosekonzentration im Blut variiert [IYNEDJIAN, 1993]. Eine hohe Blutzuckerkonzentration führt demnach zu einer geringeren Phosphorylierungsrate von Glukose zu Glukose-6-Phosphat.

Glukose-6-Phosphat wird anschließend zu Fruktose-6-Phosphat konvertiert und -katalysiert durch das Enzym Phosphofruktokinase - in Fruktose-1,6-Di-Phosphat abgebaut. Die Aktivität der Phosphofruktokinase wird durch ATP und Citrat gehemmt, was eine Regulierung der Abbaurate entsprechend dem aktuellen Energiestatus der Zelle erlaubt [TORNHEIM und LOWENSTEIN, 1976].

Fruktose-1,6-Di-Phosphat wird über Glycerinaldehyd-3-Phosphat in Pyruvat überführt und so in den Citratzyklus eingeschleust [TAPPY und LÊ, 2010].

Der gesamte Abbauweg der Glukose wird durch das Hormon Insulin gesteuert, welches die Expression der Glukokinase-Gene stimuliert und die Aktivität der glykolytischen Enzyme reguliert, und anhand von Rückkopplungsmechanismen entsprechend dem Zell-Energiestatus anpasst [TAPPY und LÊ, 2010].

2.5.3 Vergleich der Abbauewege von Fructose und Glukose

Einen Überblick über die Stoffwechselwege der beiden Monosaccharide bietet folgende Abbildung (Abb. 4):

Fructose- und Glukosemetabolismus in der Leberzelle

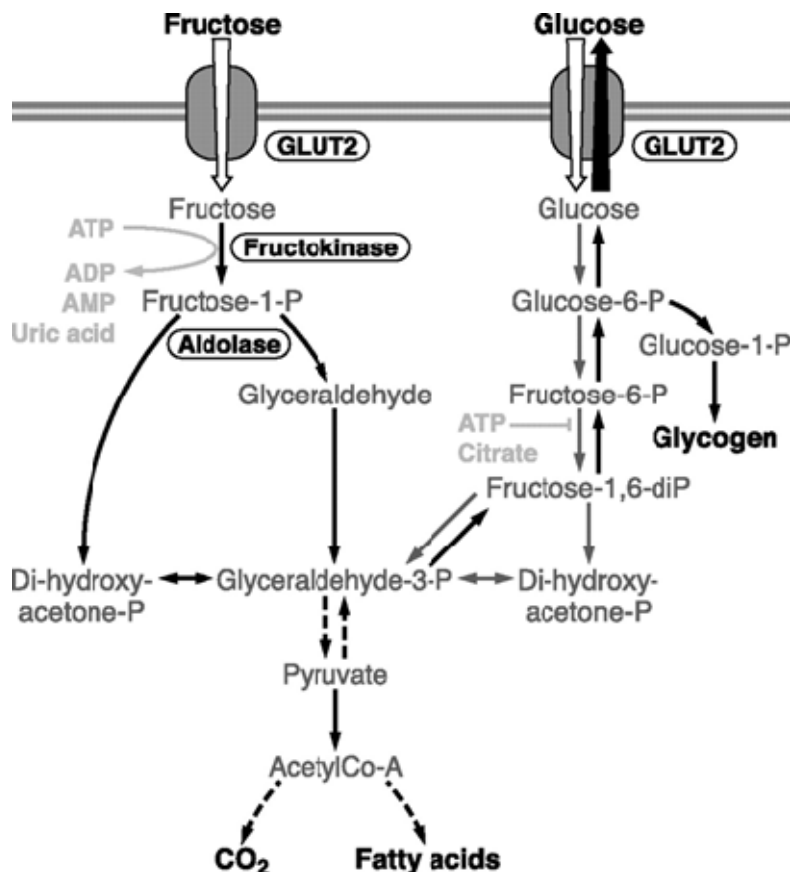


Abb. 4: entnommen aus Tappy und Lê [2010]

Im Gegensatz zur Glukose wird Fructose insulinunabhängig verstoffwechselt. Der rasche Abbau zu den Triosephosphaten erfolgt aufgrund der hohen K_m von Fruktokinase und wird nicht durch eine Negativ-Rückkopplung von ATP- oder Citratkonzentrationen in der Leberzelle reguliert. Dies führt zu einer vorübergehenden Erschöpfung der freien Phosphate [TAPPY und LÊ, 2010] welche zur Regeneration von ADP beim Abbauschritt der Fructose zu Fructose-1-Phosphat benötigt werden und zu einem ATP-Abfall in den Leberzellen führen.

Auf diese Weise liefert Fructose vermehrt Substrate, welche zur Energiegewinnung herangezogen werden. Zu den Hauptprodukten des Fructosestoffwechsels in der Leber zählen Glukose, Glykogen und Lactat [EXTON und PARK, 1967]. Geringere

Mengen werden zu Kohlendioxid (CO₂) oder Ketonkörpern oxidiert, bzw. zu Triglyzeriden (TG) konvertiert [MAYES und LAKER, 1986].

Die allgemeine Verteilung des Fruktose-Kohlenstoffs zwischen den Stoffwechselendprodukten hängt von verschiedenen Faktoren, wie Ernährungs- und Hormonstatus, ab. So wird z.B. bei Hunger, dem Vorliegen von DM II oder der Gabe von Ethanol, die Glukoneogenese gesteigert [MAYES, 1993].

Der größte Teil der Triosephosphate, die aus dem Fruktosemetabolismus stammen, wird durch die Glukoneogenese in Glukose konvertiert und in Glykogen umgewandelt. Ein Teil des aus dem Fruktoseabbau gewonnenen Kohlenstoffes wird im Rahmen der hepatischen De Novo Lipogenese (DNL) in Fettsäuren umgewandelt. Die Existenz dieses Stoffwechselweges wurde durch Beobachtungen in Ratten dokumentiert, denen man radioaktiv markierte Fruktose verabreichte, deren markierte C-Atome sich im Leberfett wiederfanden [TAPPY und LÊ, 2010]. Gleichzeitig hemmt Fruktose die Lipidoxidation in der Leber, was wiederum die Veresterung freier Fettsäuren und ihren Einbau als Triglyzeride in Very Low Density-Lipoproteine (VLDL) begünstigt [TOPPING und MAYES, 1972].

2.5.4 De Novo Lipogenese

Unter dem Begriff DNL versteht man die Neusynthese von TG aus Nichtfett-Vorstufen, wie z.B. Glukose. Die Biosynthese des Glycerin- und Fettsäureanteils der TG erfolgt dabei aus Kohlenstoffatomen, die aus dem Gerüst der Ausgangskomponente stammen. Mit Hilfe von stabilen Isotopen konnte nachgewiesen werden, dass unter physiologischen Bedingungen weder in der Leber noch im Fettgewebe nennenswerte Mengen an Lipiden aus Nichtfetten neu synthetisiert werden. Dies deutet darauf hin, dass Kohlenhydrate bevorzugt oxidativ abgebaut bzw. als Glykogen gespeichert werden. Erst bei extrem hoher Kohlenhydratzufuhr konnte eine Abhängigkeit der DNL vom Kohlenhydratanteil der Nahrung festgestellt und eine gesteigerte Lipidneusynthese aus Kohlenhydratkohlenstoffen nachgewiesen werden [LÖFFLER et al., 2006].

Werden Kohlenhydrate in der Leber zur Lipidneusynthese herangezogen, dann in erster Linie über den Weg der DNL. In der Realität konnte jedoch gezeigt werden, dass unter den üblichen Bedingungen einer westlichen Ernährungsweise, dieser Stoffwechselweg eine untergeordnete Rolle spielt und erst bei Aufnahme von überschüssiger Energie steigt [MC DEVITT et al., 2001].

In der üblichen, lipidreichen Ernährung wird die Expression von Enzymen der DNL durch Aufnahme mehrfach ungesättigten Fettsäuren gehemmt, sodass dies die

tatsächliche Schwäche der DNL erklären könnte. Die in der DNL neu synthetisierten TG werden in VLDL verpackt und an das Blut abgegeben [LÖFFLER et al., 2006].

In einer Studie an 13 Frauen (8 schlanke, 5 übergewichtige) zur Untersuchung des Effektes einer Überernährung auf das Ausmaß der DNL, konnte gezeigt werden, dass eine Diät, die 50% mehr Energie als eine energiebalancierte Kontrolldiät enthielt, eine 2- bis 3-fache Erhöhung der DNL nach sich zog. Die 50 % an mehr Energie wurden als Fett und Zucker – entweder in Form von Saccharose oder Glukose – verabreicht, sodass die gesamte Verteilung der Makronährstoffe aus 50 En% Kohlenhydraten, 42 En% Fett und 8 En% Protein bestand. Die Messung der DNL erfolgte während 96 Stunden. In dieser Zeit konnte bei beiden Zucker-Diäten ein Anstieg der DNL gemessen werden, welcher im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht war, sich jedoch bei Schlanken und Übergewichtigen nicht signifikant voneinander unterschied und auch keinen wesentlichen Einfluss auf die Fett-Homöostase des Körpers hatte. Die Rate der DNL stieg signifikant mit steigenden Plasmakonzentrationen an TG. Keinen linearen Zusammenhang gab es jedoch bei Serum-Insulin, Blutzucker und Plasma-Leptin [MC DEVITT et al., 2001].

In einer anderen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass durch Verabreichung einer Mischung aus Fruktose und Glukose, die Rate der De Novo Lipogenese um 17%, im Vergleich zu 8% (reine Glukose), stieg, was auf eine stärkere Stimulierung der DNL durch Fruktose schließen lässt [PARKS et al., 2008].

Die Mechanismen der durch akute und chronische Fruktoseaufnahmen gesteigerten DNL lassen sich vermutlich erklären durch 1) die unkontrollierte Bereitstellung von Triose-Phosphaten und Acetyl-CoA, 2) eine chronisch gesteigerte Expression wichtiger lipogenetischer Schlüsselgene, wie den Transkriptionsfaktor SREBP-1c, welcher der Hauptauslöser der hepatischen Lipogenese ist, und PGC-1 β , welcher als Koaktivator des SREBP-1c fungieren könnte [TAPPY und LÉ, 2010].

SREBP-Transkriptionsfaktoren binden an sogenannte Sterole Responsive Elements (SRE) und können eine Kaskade von Enzymen aktivieren, wie die HMG-CoA-Reduktase, welche für den Biosyntheseweg von Cholesterin benötigt wird, oder die Fettsäure-Synthase (FAS), welche den Aufbau von Fetten katalysiert [BASCIANO et al., 2005].

Folgende Abbildung (Abb. 5) zeigt die möglichen Mechanismen der durch Fruktose induzierten hepatischen De Novo Lipogenese [TAPPY und LÉ, 2010]:

Mechanismus der fruktoseinduzierten De Novo Lipogenese

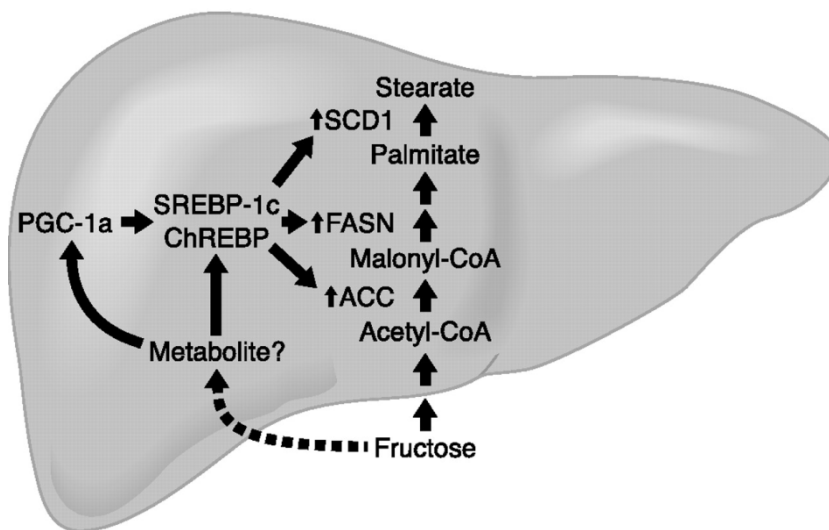


Abb. 5: modifiziert entnommen aus Tappy und L   [2010]

2.5.5 Abbau zu Harnsäure

Zahlreiche Studien weisen auf eine Erhöhung der Plasma-Harnsäure nach Fruktosekonsum hin, wobei hypertensive Personen deutlich anfälliger für einen Harns  urespiegelanstieg sind, als Normotensive. Die Hyperurikämie nach Fruktoseinfusionen könnte durch eine vermehrte Neusynthese von Purinen oder durch einen gesteigerten Purinabbau (z.B. AMP oder IMP, Anm.) erklärt werden. Es liegen zahlreiche Untersuchungen vor, bei denen ein Anstieg der Harnsäurewerte nach Konsum von Saccharose, nicht jedoch bei Glukosekonsum, festgestellt wurde. Daraus könnte geschlossen werden, dass der Fruktoseanteil in der Saccharose für den Anstieg des Harnsäurespiegels verantwortlich ist [HALLFRISCH; 1990].

In der Leber werden durch den raschen Abbau der Fruktose zu Fruktose-1-Phosphat große Mengen ATP hydrolysiert, was zu einer vermehrten Produktion von ADP und einem anschließenden Anstieg an AMP führt [TAPPY und L   , 2010]. Im Gegensatz zur Phosphofruktokinase, welche den Abbau von Glukose katalysiert und durch bestimmte Mengen ATP und Citrat gehemmt wird (s.o.), unterliegt die Fruktokinase keinem Negativ-Feedback-System, welches eine stetige Substratphosphorylierung bremsen würde. Durch die fortwährende Phosphorylierung von Fruktose kommt es zu einer Erschöpfung der ATP-Speicher und einem Anstieg an AMP. Der vermehrte Anfall von AMP aktiviert das Enzym AMP-Desaminase [JOHNSON et al., 2009]. Unter NH   -Abspaltung katalysiert die AMP-Desaminase den Abbau von AMP zu IMP [LÖFFLER, 2008].

IMP wird anschließend über Hypoxanthin zu Xanthin oxidiert und durch das Enzym Xanthinoxidase in Harnsäure umgewandelt, wie ein Ausschnitt aus einer Abbildung (Abb. 6) von Johnson et al. zeigt:

Zellulärer Abbau von Fructose zu Harnsäure

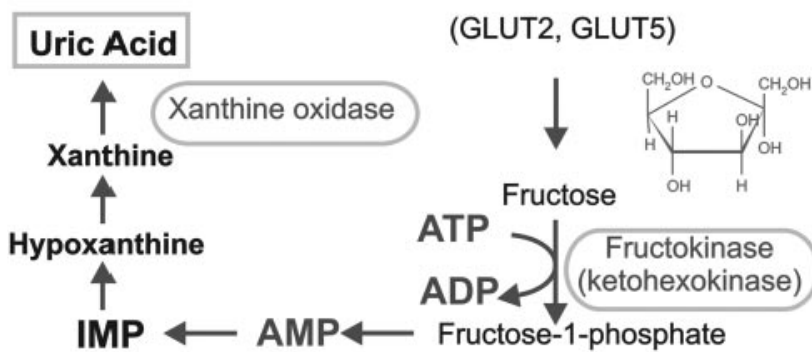


Abb. 6: modifiziert entnommen aus Johnson et al. [2009]

2.6 Extrahepatischer Metabolismus

Nach der Aufnahme von Fructose über die Nahrung steigt die Plasmakonzentration im mikromolaren Bereich (Anstieg um 50-500µM), was darauf hindeutet, dass die Aufnahme in die Leber nahezu 100% beträgt. Folglich wird Fructose in extrahepatischen Zellen unter normalen Umständen in keinem nennenswerten Umfang verstoffwechselt [TAPPY und LÉ, 2010].

Wird Fructose parenteral, also durch Umgehung des Verdauungstraktes - beispielsweise durch Infusion - verabreicht, so steigt die Plasmakonzentration auf 1-2 mmol/l [TOUNIAN et al., 1994], also auf das mehr als 10-fache der o.g. Normalwerte.

Doch auch unter solchen Bedingungen wird der extrahepatische Metabolismus von Fructose als sehr gering eingeschätzt, da extrahepatische Zellen nicht das Enzym Fructokinase exprimieren. Jedoch ist noch unklar, welche Bedeutung der von manchen extrahepatischen Zellen – wie beispielsweise Zellen der Niere und des Fettgewebes - bereitgestellte GLUT-5-Transporter hat [TAPPY und LÉ, 2010]. In Studien mit hochdosierten Fructoseinfusionen (4,2 mmol/min, 1 Stunde infundiert), welche die Plasma-Fructosekonzentration auf über 3 mmol/l ansteigen ließen, entfielen etwa 45% des Fructosemetabolismus auf die Aufnahme von Fructose durch viszerale Gewebe und ca. 20% auf die Niere. Die Fructoseinfusion führte zu einer signifikanten Produktion von Glukose durch die Niere und einem renalen Output von Laktat und

Pyruvat. [BJÖRKMAN et al., 1989]. Solch hohe Plasmakonzentrationen an Fruktose werden unter normalen physiologischen Bedingungen mit großer Wahrscheinlichkeit nicht erreicht [TAPPY und LÊ, 2010].

2.7 Metabolische Endstationen oral aufgenommener Fruktose

Nach oraler Fruktoseaufnahme findet der Stoffwechsel vor allem in den viszerale Organen (Eingeweiden) des Körpers statt. In der Leber wird ein Großteil der aufgenommenen Fruktose in Glukose konvertiert und entweder ans Blut abgegeben oder als Glykogen gespeichert. Ein Teil der Fruktoselast wird in den Enterozyten und in der Leber in Laktat umgewandelt, was zu einer gesteigerten Laktatkonzentration im Blut führt. Wenn auch in quantitativ geringem Ausmaß, wird ein weiterer Teil der Fruktose in TG umgeformt.

Die nachstehende Abbildung (Abb. 7) gibt eine schematische Zusammenfassung der Stoffwechselwege der Fruktose wieder [TAPPY und LÊ, 2010a: 28]:

Prinzip der Stoffwechselwege von Fruktose

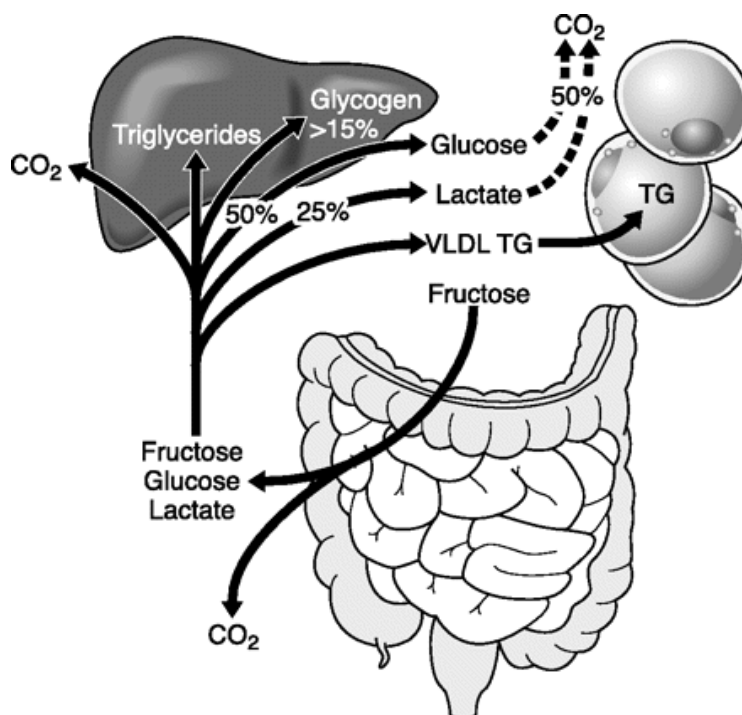


Abb. 7: entnommen aus Tappy und Lê [2010]

2.7.1 Oxidation

Nach der Aufnahme von Nährstoffen kommt es im Körper zu einem Anstieg des Energieverbrauchs, der als (diätische) Thermogenese bezeichnet wird. Wie eine Untersuchung zeigte, wird diese Thermogenese im Rahmen der Kohlenhydratoxidation durch die Gabe von Fructose im Vergleich zu Glukose verstärkt [TAPPY et al., 1986]. Ein Teil der Oxidation findet wahrscheinlich in der Leber statt [TAPPY und LÊ, 2010]. Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass sechs Stunden nach Verabreichung von ^{13}C -markierter Fructose, knapp unter 60% dieser Fructose in Form von ^{13}C -markierter Glukose im Blutkreislauf zirkulieren [DELARUE et al, 1993]. Das bedeutet, dass ein Großteil der aufgenommenen Fructose in der Leber in Glukose umgewandelt wird, um anschließend in dieser Form in den extrahepatischen Geweben zur Energiegewinnung oxidiert zu werden [TAPPY und LÊ, 2010].

2.7.2 Glykogensynthese

Ein wesentlicher Teil der aus dem Fructoseabbau stammenden Glukose scheint als Leberglykogen gespeichert zu werden [TAPPY und LÊ, 2010]. Untersuchungen ergaben, dass 17% einer verabreichten ^{13}C -markierten Glukose in der Leber in Form von Glykogen gespeichert werden [PETERSEN et al., 2001]. In welchem Ausmaß Fructose zu Glykogen abgebaut wird, ist noch nicht untersucht worden. Tappy und LÊ gehen daher davon aus, dass Fructose in einer ähnlichen Menge umgewandelt wird [TAPPY und LÊ, 2010].

Eine Untersuchung an Ratten zeigte, dass die orale Gabe von Fructose in einer effizienten Glykogensynthese in Leber und Muskeln resultiert und zu einer größeren Glykogensynthese als durch orale Glukosegabe führt, wenn auch die gesteigerte Aktivität der Glykogen-Synthase-I durch Fructose weniger stark war als durch Glukose (Steigerung der Aktivität um 67% bei Fructose vs. 115% bei Glukose). Die langsamere Aufnahme oral verabreichter Fructose erklärt wahrscheinlich die effektive Umwandlung in Glykogen [NIEWOEHNER, 1986].

2.7.3 Triglyzeridsynthese

Ein Teil der von der Leber aufgenommenen Fructose wird im Rahmen der DNL in TG umgewandelt und, in VLDL gepackt, an den Blutkreislauf abgegeben [TAPPY und LÊ, 2010]. Dieser Pfad repräsentiert trotz beträchtlicher Stimulation durch Fructose - im Vergleich zu Glukose - nur einen geringfügigen Anteil des gesamten Abbauweges [CHONG et al., 2007].

2.7.4 Umwandlung in Milchsäure und Laktat

Ein weiterer Teil der Kohlenstoffe aus Fruktose kann in der Leber in Laktat (Salz der Milchsäure) umgewandelt werden, was zu einem Anstieg des Blut-Laktat-Spiegels führt und möglicherweise Auswirkungen auf den extrahepatischen Stoffwechsel in Muskeln und Fettgewebe hat [FAEH et al., 2005].

Milchsäure entsteht in Folge der anaeroben Glykolyse in den meisten Säugetier-Geweben [HALLFRISCH, 1990]. Der Abbau von Pyruvat erfolgt in diesem Fall durch Reduktion zu Laktat und gleichzeitiger Oxidation von NADH. Dieser Vorgang wird durch das Enzym Laktatdehydrogenase katalysiert [LÖFFLER, 2008]. Einige Studien zeigten, dass die Laktatproduktion nach Fruktosekonsum deutlich höher war als nach Glukosekonsum. Der Grund dafür dürfte 1) in einer gesteigerten Aktivität der Fruktokinase, 2) in der Umgehung der geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der Glykolyse (Phosphohofruktokinase) und 3) in einer Erhöhung der Pyruvat-Kinase-Aktivität liegen, stimuliert durch Anhäufungen von Fruktose-1-Phosphat [HALLFRISCH, 1990].

Es konnte eine Tendenz zur gesteigerten Bildung von Intermediär-Produkten der Glykolyse als Resultat der anfänglichen Fruktoselast zu Beginn des Fruktoseabbaus in der Leber beobachtet werden. Diese Stoffwechselzwischenprodukte strömen vermehrt in die glykolytischen Stoffwechselwege ein, was durch die gesteigerte Laktatproduktion und den erhöhten Laktatspiegel im Blut erkannt werden kann.

In der Spannweite der glykolytischen Reaktionen von Glyzerinaldehyd-3-P bis zu Pyruvat und Laktat wird der die Umsatzrate kontrollierende Schritt, durch das Enzym Pyruvatkinase katalysiert. Dieses Enzym unterliegt einer Feedforward-Kontrolle, indem es durch ein gesteigertes Angebot an Substrat zusätzlich stimuliert wird. Dieses Substrat ist im Falle der Pyruvatkinase Fruktose-1,6-Bisphosphat, welches über allosterische Aktivierung wirkt. Aber auch der ausgeprägte Anstieg an Fruktose-1-P im Rahmen des Fruktoseabbaus, ruft eine ebenso starke Aktivierung und eine noch höhere Stimulierung der Pyruvatkinase hervor, was die Umwandlung in Pyruvat und Laktat zusätzlich erleichtert [MAYES, 1993].

2.8 Fruktoseausscheidung über die Niere

Fruktose wird im Dünndarm absorbiert, über die Pfortader zur Leber transportiert und wie besprochen fast ausschließlich in der Leber metabolisiert, insbesondere wenn geringe Mengen konsumiert werden. Bei der Aufnahme größerer Mengen gelangt jedoch auch ein geringer Teil in den systemischen Kreislauf und wird mit dem Urin durch die Nieren gefiltert. Die Fruktoseausscheidung über den Harn ist dosisabhängig

und nimmt mit steigender Aufnahme zu, was sowohl im Tierversuch an Ratten aber auch in Untersuchungen beim Menschen festgestellt werden konnte.

Die chronische Aufnahme hoher Dosen Fruktose (60 En% über sechs Wochen), führte im Tierversuch zu einem erhöhten Nierengewicht und zu vermehrter Expression der Kethexokinase. Dieses für den Fruktoseabbau wesentliche Enzym befindet sich gemeinsam mit den Transportproteinen GLUT2 und GLUT5 in den Epithelzellen des proximalen Tubulus. In jenem Teil der Nierenkanälchen konnte an den fruktosegefütterten Tieren auch eine vermehrte Zellproliferation festgestellt werden, welche die Forscher auf den gesteigerten Fruktosestoffwechsel zurückführen. Die gesteigerte Zellneubildung könnte für das deutlich höhere Nierengewicht der fruktosegefütterten Tiere verantwortlich sein. Während im Bereich der Kapillarknäuel der Nierenrinde keine Unterschiede festzustellen waren, kam es bei den Ratten der Fruktose-Intervention zur Entwicklung tubulärer Schäden charakterisiert durch eine deutliche Dilatation der Tubuli sowie durch Degenerationserscheinungen am Cortex (Nierenrinde) und dem äußeren Nierenmark (Abb. 8) [NAKAYAMA et al., 2010].

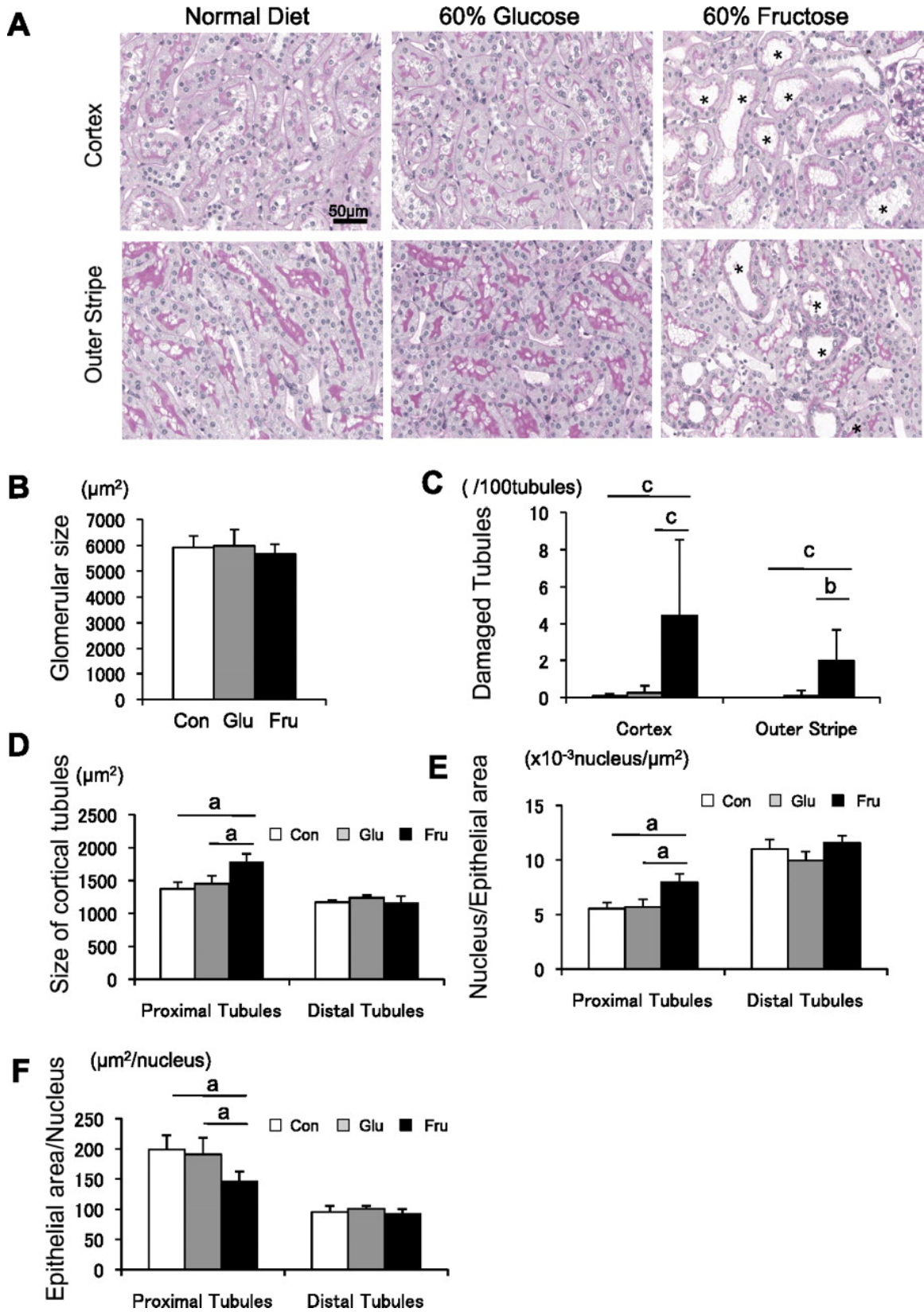
Morphologie der Tubuli (A) und renale Veränderungen (B-F):


Abb. 8: aus Nakayama et al. [2010]

A: Die PAS-Färbung („periodic acid-Schiff“) der Nierenrinde (Cortex) und der äußeren Medulla (Outer Stripe) zeigt eine signifikante Beschädigung des proximalen Tubulus bei Fruktose-gefütterten Tieren.

* Geweitete Tubuli (Dilatation)

B: Die Grafik zeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Fütterungsarten und der Auswirkung auf die Größe der Glomeruli gibt

C: Quantitative Analyse der tubulären Beschädigung

D: Größe der proximalen und distalen Tubuli in der Nierenrinde (Cortex)

E: Die Anzahl der Zellkerne (Nukleoli) war deutlich erhöht bei Fruktose-gefütterten Ratten, was ein Querschnitt durch die Tubuli ergab. Dies steht auch im Einklang mit der ermittelten Hyperplasie der tubulären Epithelzellen

F: Im Gegensatz dazu war der tubuläre Bereich/Zellkern bei Fruktose-gefütterten Ratten kleiner als bei den anderen beiden Gruppen (Kontrolle und Glukose), was darauf hindeutet, dass Fruktose keine Zell-Hypertrophie induziert. Diese Vermutung wird dadurch bestätigt, dass das Protein-zu-DNA-Verhältnis, einem Marker für zelluläre Hypertrophie, auch unverändert blieb [NAKAYAMA et al., 2010].

Einen signifikanten Anstieg des Nierengewichts von Ratten konnten auch Sánchez-Lozada et al. [2007] bei Verabreichung einer Fruktosediat mit 60 En% feststellen. Diese Gewichtszunahme schreiben die Autoren einer renalen Hypertrophie zu, welche im Versuch von Nakayama et al. [2010] jedoch nicht nachgewiesen werden konnte.

Neben dem erhöhten Nierengewicht wurde eine glomeruläre Hypertonie (Steigerung des glomerulären Druckes in Folge einer Übertragung des systemischen Blutdruckes auf den Druck in den Glomeruli der Niere [ROSENTHAL und KOLLOCH, 2003]), welche positiv mit einer Steigerung des mittleren arteriellen Blutdruckes korrelierte, festgestellt. Darüber hinaus hatte die Verabreichung von 60 En% Fruktose Schäden an den renalen Arteriolen zur Folge und resultierte in kortikaler Vasokonstriktion, charakterisiert durch eine signifikante Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und einem Anstieg des Widerstandes in den afferenten und efferenten Gefäßen [SÁNCHEZ-LOZADA et al., 2007].

Da die Progression einer chronischen Niereninsuffizienz mit einem Anstieg des arteriellen Blutdruckes assoziiert wird, umgekehrt aber auch die chronische Niereninsuffizienz zu einem Anstieg des BD führt [OBERBAUER, 2008], und Bluthochdruck (BHD) einer der Faktoren des Metabolischen Syndroms (MetSyn) darstellt, können hohe Dosen an Fruktose zur Verschlechterung der Parameter des MetSyn beitragen [SÁNCHEZ-LOZADA et al., 2007]. Umgekehrt stellt das MetSyn einen Risikofaktor für Nierenerkrankungen dar, auch wenn die zugrundeliegenden Mechanismen noch unklar sind [GERSCH, 2007].

Eine weitere Studie an Ratten, in der ebenfalls eine Fruktosediät mit 60 En% angewendet wurde, ermittelte, dass die Aufnahme von Fruktose die Entwicklung chronischer Nierenerkrankungen beschleunigt und es infolge dieser Nierenerkrankungen auch zu Todesfällen in der Fruktosegruppe, nicht aber in den Vergleichsgruppen mit Glukose und Standardfutter, kam. Die Fruktose-behandelten Tiere hatten zudem eine höhere Proteinausscheidung, zeigten erheblichere Tubulusschäden, wie Dilatation, Atrophie und gesteigerte Zellproliferation des Epithels sowie vermehrte interstitielle Kollagenablagerungen und eine verstärkte Makrophageninfiltration, nachgewiesen durch die Infiltration ED-1-positiver Zellen (Monozyten). Um den Anstieg der Makrophagenanzahl im Nierengewebe der Fruktose-gefütterten Ratten zu erklären, wurde das Chemokin (Botenstoff) MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), ein Entzündungsmarker, im Nierenhomogenat dieser Tiere mittels ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) gemessen. MCP-1 war im Vergleich zu den Ratten mit Glukose- oder Standard-Fütterung maßgeblich erhöht. Um festzustellen, ob der Anstieg an renalen MCP-1 durch die Fruktosegabe oder durch zugrundeliegende Nierenerkrankungen verursacht wurde, untersuchten die Forscher den Anstieg dieses Botenstoffes durch Stimulation von in vitro-Nierenepithelzellen (HK-2 Zellen; Human Kidney 2) mit geringen Gaben an Fruktose und stellten fest, dass die Stimulation der HK-2-Zellen mit Fruktose in einem dosisabhängigen Anstieg der MCP-1-Produktion resultierte. Trotz der stimulierten Produktion von MCP-1 in den HK-2-Zellen, konnte keine vermehrte Proliferation dieser oder gesteigerter Zelltod festgestellt werden [GERSCH, 2007].

Auch in kultivierten Tubuluszellen von Menschen konnte die dosisabhängige Induktion des proinflammatorischen Mediators MCP-1 nachgewiesen werden. Die Induktion der vermehrten MCP-1 Produktion wird auf die fruktosebedingte Erhöhung der Harnsäure zurückgeführt [CIRILLO, 2009].

Obwohl die Autoren in ihrer Untersuchung keinen signifikanten Unterschied in der Steigerung des BD feststellen konnten, schließen sie nicht aus, dass ein durch Fruktose induzierter BHD indirekt zur Beschleunigung der Progression einer Niereninsuffizienz beiträgt [GERSCH, 2007].

Sowohl die Untersuchungen von Sánchez et al. [2006] als auch die von Gersch et al. [2007], lieferten Hinweise darauf, dass die erhöhte Aufnahme von Fruktose bei Tieren (Ratten) zu Störungen der Nierenfunktion als auch zur Entwicklung von Faktoren des MetSyn beiträgt. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die verwendeten Dosen, die den Tieren im Versuch verabreicht wurden (60% der aufgenommenen

Energie), weit über den durchschnittlichen Aufnahmen in der Bevölkerung liegen und dass es sich um isolierte Gaben dieses Monosaccharids handelte.

Die Art der Aufnahme von Fruktose scheint jedoch weniger von Bedeutung zu sein, denn auch im Verbund mit Glukose, z.B. in Form von Saccharose, gibt es Hinweise auf eine Nieren schädigende Wirkung, die sich vor allem durch die Begünstigung der Nierensteinbildung ausdrückt.

Saccharose erhöht die renale Ausscheidung von Calcium und Oxalat, welche sich zu Kristallen zusammenlagern und damit die Wahrscheinlichkeit der Nierensteinbildung erhöhen [LAST, 2008].

Die prospektive Analyse der Health Professionals Follow-up Study, sowie der Nurses' Health Study I und II konnte einen signifikanten Anstieg des relativen Risikos für Nierensteine bei jenen Personen mit der höchsten Fruktosemenge (aus reiner Fruktose plus der Hälfte aus Saccharose) in ihrer Ernährung feststellen. Es konnte keine Assoziation für Nicht-Fruktose-Kohlenhydrate festgestellt werden. Die Studie schlägt Fruktose daher als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von Nierensteinen vor [TAYLOR und CURHAN, 2008].

3 Fruktose und Adipositas

In den letzten Jahren ist Übergewicht als zunehmende Bedrohung der Gesundheit wahrgenommen und mit diversen Erkrankungen sowie Komorbiditäten in Verbindung gebracht worden. Darunter Insulinresistenz (IR), Diabetes mellitus Typ II (DM II), BHD, koronare Herzkrankheiten (KHK) und einige Krebserkrankungen. Aus aktueller wissenschaftlicher Sicht liegen die Ursachen der zunehmenden Übergewichtsprävalenz in einer Interaktion verschiedenster Variablen. Dazu zählen genetische Prädisposition und Umweltfaktoren wie die zunehmende Verfügbarkeit kostengünstiger und schmackhafter Lebensmittel sowie der zunehmende Bewegungsmangel [JÜRGENS et al., 2005].

Infolge der weltweit epidemisch ansteigenden Adipositas begannen Forscher nach den Ursachen zu suchen und stellten verschiedene Thesen auf. Neben der insgesamt zu hohen Energieaufnahme überlegte man auch, ob bestimmte Nahrungsbestandteile für den Adipositanstieg verantwortlich sein könnten. Übermäßige Kalorienzufuhr wurde mit einer zu hohen Fettaufnahme, steigenden Portionsgrößen und Ernährungsweisen, die einen sehr hohen Gehalt an Fruktose - aus üblicher Saccharose aber auch aus HFCS - aufweisen, in Verbindung gebracht [BRAY et al., 2004].

Es zeigten sich Parallelen zwischen dem Anstieg der Adipositasprävalenz und des Fruktoseverbrauchs, wodurch die Mutmaßung aufkam, Fruktose könne einen wesentlichen Beitrag an dieser Entwicklung haben. Im Hinblick auf diese Hypothese wurden zahlreiche Studien durchgeführt. Viele zeigten einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Fruktose und Übergewicht, andere konnten jedoch keine positive Assoziation feststellen [TAPPY und LÊ, 2010]. Die Vorstellung, bestimmte Nahrungsmittel oder Nährstoffe könnten für das steigende Übergewicht verantwortlich sein, ist umstritten [SHAO und CHIN, 2011]. Dennoch fällt ein besonderes Augenmerk auf den Konsum kalorisch gesüßter Getränke (sugar sweetened beverages, SSB), die seit den 1970er Jahren überwiegend durch den Einsatz von HFCS gesüßt werden. Mittlerweile befindet sich HFCS in den meisten Lebensmitteln, die auf dem U.S.-amerikanischen Markt angeboten werden [BRAY et al., 2004].

3.1 HFCS, Adipositas und Softdrinks

Zu den SSB werden Getränke gezählt, die kalorische Süßungsmittel wie Saccharose, HFCS oder Fruchtsaftkonzentrate enthalten. Dazu gehört das gesamte Spektrum an Softdrinks, (kohlenensäurehaltigen) Erfrischungsgetränken, Fruchtsäften, Sport- und Energydrinks, kalorisch gesüßter Eistee, Getränkesirups aber auch sogenannte „Wellness-Getränke“ [HU und MALIK, 2010].

In den USA gelten SSB als die Hauptaufnahmequelle für zugesetzten Zucker in der amerikanischen Ernährung. Der Beitrag, den Softdrinks und Fruchtsäfte zur Aufnahme zugesetzter Zucker liefern, liegt bei über 40 % [JOHNSON et al., 2009]. Zwei Drittel der in den USA aufgenommenen Menge an HFCS werden über Getränke konsumiert [BRAY et al., 2004]. Die aktuelle Energieaufnahme der amerikanischen Bevölkerung von SSB liegt bei über 140 kcal/Kopf/d (1970: ca. 64 kcal/Kopf/d) [MALIK et al., 2010]. Das bedeutet, dass SSB zurzeit etwa 9 % der Gesamtenergiezufuhr amerikanischer Kinder und Erwachsener ausmachen [NIELSON und POPKIN, 2004]. Einen ähnlichen Wert ermittelten Vos et al. [2008] in ihrer Untersuchung (siehe weiter unten im Text). Basierend auf prospektiven Kohortenstudien über die Aufnahme an SSB und zu Risiken für MetSyn und DM II, wurde eine Metaanalyse durchgeführt, welche zeigte, dass Personen mit dem höchsten SSB-Konsum (meist 1 – 2 Portionen/d) ein um 26 % größeres Risiko hatten, DM II zu entwickeln, und ein 20% höheres Risiko für das MetSyn hatten, verglichen mit Personen, die keine oder weniger als 1 Portion/Monat konsumierten. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse zeigen, dass die Entwicklung eines DM II bzw. des MetSyn signifikant mit einem höheren Konsum an SSB assoziiert ist [MALIK et al., 2010].

Eine wesentliche Quelle für Fruktose sind sogenannte Softdrinks, deren Konsum in den letzten drei Jahrzehnten deutlich zugenommen hat und welche sich weltweit wachsender Beliebtheit erfreuen [JÜRGENS et al., 2005]. So stieg der Konsum von Softdrinks zwischen 1970 und 2000 um 70% an. Aber auch die Aufnahme anderer Zucker liefernder Lebensmittel, wie beispielsweise Obst, stieg in diesem Zeitraum um 20% [USDA/ERS zit. nach FRAZAO und ALLSHOUSE, 2003].

Je nachdem ob Saccharose (50% Fruktose) oder HFCS (55% Fruktose) zum Süßen verwendet wird, reicht der Fruktosegehalt der meisten Softdrinks von 7 - 15%. Der aus dem erhöhtem Konsum resultierende Pro-Kopf-Anstieg im Fruktoseverbrauch ist gleichzeitig mit einer prägnanten Erhöhung der Adipositasprävalenz weltweit - vor allem aber in den USA - aufgetreten [JÜRGENS et al., 2005].

Von besonderer Bedeutung ist das Ausmaß der Fettleibigkeit bei Kindern und Heranwachsenden. Die nachstehende Abbildung zeigt die steigende Prävalenz der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 2 und 19 Jahren (Abb. 9) [HU und MALIK, 2010]:

Adipositasprävalenz unter amerikanischen Kindern und Jugendlichen (Alter: 2 – 19 Jahre)

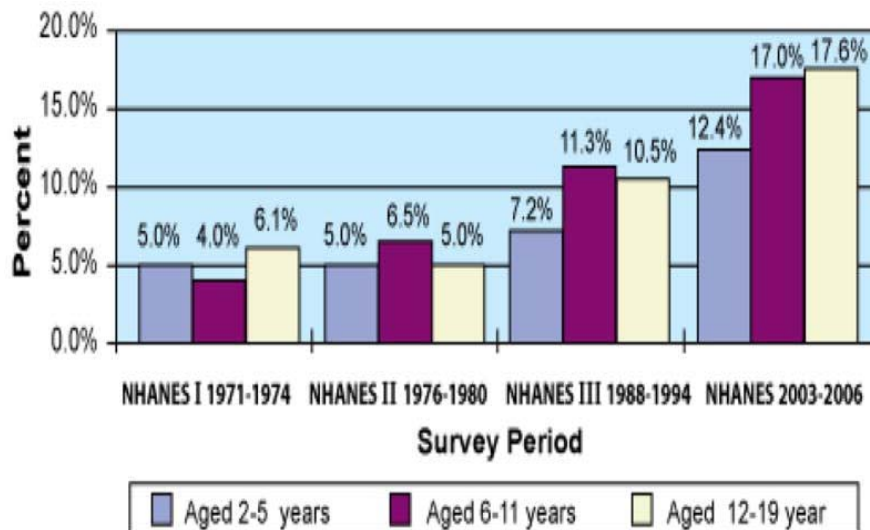


Abb. 9: entnommen aus Hu und Malik [2010]

Eine Untersuchung mit fast 550 Schulkindern ergab, dass der Konsum von gesüßten Getränken positiv mit Adipositas bei Kindern assoziiert ist [LUDWIG et al., 2001].

Auch eine 10-wöchige Vergleichsstudie an übergewichtigen, erwachsenen ProbandInnen zeigte, dass Personen, die mit Zucker gesüßte Getränke und Lebensmittel ad libitum verabreicht bekamen, im Vergleich zur Kontrollgruppe - welche statt des Zuckers Süßstoffe in ihrer Diät erhielten - eine höhere Energieaufnahme und eine Zunahme des Körpergewichts aufwiesen. Diese Effekte konnten in der Süßstoff-Vergleichsgruppe nicht festgestellt werden. Als wahrscheinlichste Ursache für diese Unterschiede sehen die Verfasser der Untersuchung den hohen Konsum von mit Zucker gesüßten Getränken an, welcher mitunter auch die erhöhte Energieaufnahme erklärt [RABEN et al., 2002].

Die Ergebnisse dieser beiden Studien lassen vermuten, dass der rapide Anstieg von kalorisch gesüßten Getränken einen wesentlichen Beitrag zum Wachstum der Adipositasprävalenz leistet.

Auffällig ist der zunehmende Einsatz von HFCS, welcher Zucker (Saccharose) bereits zu einem großen Prozentsatz verdrängt hat. Tatsächlich gibt es erhebliche Analogien im Trend der HFCS-Verfügbarkeit und dem Verlauf der Adipositasprävalenz (Abb. 10).

Mit einem 100%igen Anstieg des HFCS-Konsums ging in den Jahren zwischen 1970 und 2000 ein paralleler Anstieg des Verbrauchs an freier Fructose einher. Zwar sank der Konsum an Saccharose um fast 50%, die Fructose-Gesamtaufnahme stieg allerdings um 30%. [BRAY et al., 2004]. Aufgrund dieser Verhältnisse kam die Überlegung auf, dass freie Fructose, wie sie in HFCS, nicht aber in Saccharose, vorkommt, gewichtssteigernd wirkt.

Geschätzte Gesamtaufnahme von Fructose, freier Fructose und HFCS in Bezug auf Trends der Adipositas- und Übergewichtsprävalenz in den Vereinigten Staaten

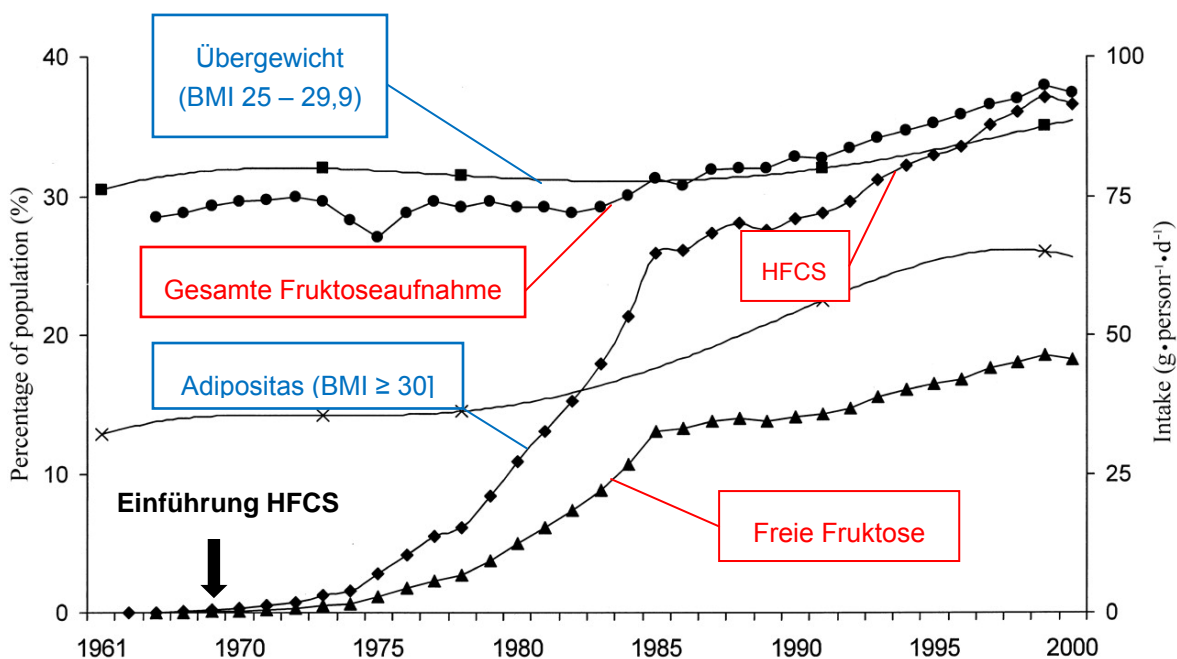


Abb. 10: modifiziert entnommen aus Bray et al. [2004]

Fructzucker in HFCS liegt ungebunden als freie Fructose vor (im Gegensatz zur glykosidischen Bindung im Disaccharid Saccharose), was Grund zur Annahme lieferte, dass freie Fructose nachteiliger wirken könnte, als im Verbund der Saccharose. Jedoch konnten weder Versuche an Tieren noch Studien am Menschen einen Unterschied zwischen den Effekten durch HFCS bzw. durch Saccharose bestätigen [TAPPY und LÊ, 2010]. Sowohl eine Kombination aus je 30 En% Fructose und Glukose, als auch die Gabe von 60 En% durch Saccharose führten bei Ratten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Normalfutter) zu intrahepatischen Fettakkumulierungen und zur Entwicklung des MetSyn [SÁNCHEZ-LOZADA et al., 2010].

3.1.1 Störungen der hormonell geregelten Energiehomöostase

Die übergewichtsfördernde Wirkung durch Aufnahme großer Mengen SSB wird einer allgemein erhöhten Energieaufnahme zugeschrieben, die durch den weniger sättigenden Effekt zuckerhaltiger Getränke (im Vergleich zu fester Nahrung) erklärt werden könnte. Tatsächlich konnte bei ProbandInnen, die kalorisch gesüßte Getränke erhielten, im Vergleich zu KontrollprobandInnen mit äquikalorischer Energieaufnahme aus festen Lebensmitteln, kein kompensatorisches Essverhalten (und dadurch eine höhere Kalorienaufnahme) beobachtet werden, was die Vermutung eines geringeren Sättigungsempfindens bestärkt [HU und MALIK, 2010].

Es werden verschiedene Mechanismen vorgeschlagen, die an der Entwicklung von fructoseinduzierter Adipositas beteiligt sein könnten. Dazu zählen:

- 1) Gesteigerter Fructoseverbrauch durch industriellen Einsatz von HFCS, welcher aufgrund des höheren Fructoseanteils (im Vergleich zu Saccharose) die Lebensmittel schmackhafter macht und dadurch zu erhöhter Energieaufnahme führt [JOHNSON et al., 2007]
- 2) Hohe Aufnahme von SSB, welche über geringere Kompensation der Energieaufnahme nach Konsum fructosehaltiger Getränke im Vergleich zu fester fructosehaltiger Nahrung zu Anstiegen des Körpergewichts und durchschnittlich höheren BMI-Werten führt [BRAY et al., 2004].
- 3) Ein im Vergleich zu Glukose vermindertes Sättigungsempfinden aufgrund geringerer Stimulation von Insulin und Leptin sowie geringerer Hemmung von Ghrelin - hormonelle Faktoren, die Einfluss auf das Sättigungszentrum im zentralen Nervensystem (ZNS) ausüben und durch verminderte (Insulin, Leptin) bzw. vermehrte (Ghrelin) Freisetzung zu einer erhöhten Kalorienaufnahme führen könnten [TEFF et al., 2004].
- 4) Selektive Steigerung der Adipogenese (Aufbau von Fettgewebe durch Fettzellendifferenzierung [SCHINNER, 2009]) durch Fructose-medierte Verschiebung der Substratverwendung in Richtung Lipogenese (Fettsäuresynthese) [JÜRGENS et al., 2005].

Erkenntnisse aus Querschnittsstudien, prospektiven Kohortenstudien und experimentellen Studien - sowohl an Kindern als auch an Erwachsenen - zeigen einen positiven Trend in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Übergewicht bzw. Adipositas und der Aufnahme von SSB. Fast die Hälfte dieser Studien stellten eine signifikant positive Assoziation zwischen der SSB-Aufnahme und Übergewicht/Adipositas fest. Umgekehrt konnte in Interventionsstudien durch eine

langfristige Reduktion der Aufnahme an kalorisch gesüßten Getränken ein signifikanter Rückgang der Übergewichts- und Adipositasprävalenz festgestellt werden [MALIK et al., 2006].

Es liegen Indizien vor, dass die Gewichtszunahme vor allem durch die Aufnahme von Zucker in flüssiger Form zustande kommt, während eine vergleichbare Menge an Zucker in fester Form zu kompensatorischem Verhalten bei den Folgemahlzeiten führt [DIMEGLIO und MATTES, 2000].

Untersuchungen an Menschen, die über einen Zeitraum von mehreren Wochen größere Mengen an mit HFCS oder mit Saccharose (welche auch zu 50 % aus Fruktose besteht) gesüßten Getränken zu sich nahmen, zeigten eine Zunahme in Körpergewicht und Fettmasse, einen Anstieg des BD sowie eine erhöhte Aufnahme von Energie. Die ProbandInnen der Interventionsgruppen kompensierten die durch Zucker aufgenommene Energie nicht durch eine gleichzeitige Beschränkung der ad libitum aufgenommenen Energie aus anderen Quellen [ELLIOTT et al., 2002].

Primäre Beeinträchtigungen in der Regulation der Energiebilanz die zu Adipositas (insbesondere zu abdominaler Adipositas) führen, reichen aus um alle Aspekte des MetSyn in Gang zu setzen [MOLLER und KAUFMAN, 2005].

Eine Erklärung für den verminderten Ausgleich in der Energieaufnahme nach Konsum kalorisch gesüßter Getränke könnte durch ein Ausbleiben der Sekretion von Insulin und Leptin im Fruktosestoffwechsel erklärt werden. Beide Hormone haben eine Schlüsselrolle in der langfristigen Regulation der Nahrungsaufnahme und dem Energieverbrauch [ELLIOTT et al., 2002].

Neben Insulin und Leptin wird auch eine veränderte Sekretion des Hormons Ghrelin vermutet. Insulin und Leptin, möglicherweise auch Ghrelin, fungieren als Sättigungs- bzw. Hungersignale im ZNS, von wo aus die Regulation der langfristigen Energiebilanz gesteuert wird. Es hat sich gezeigt, dass nach Aufnahme von Fruktose im Vergleich zu Glukose, die Ausschüttung von Insulin und Leptin vermindert, die von Ghrelin jedoch erhöht war [TEFF et al., 2004].

3.1.1.1 Leptin

Das anorexigene (appetitzügelnde) Neuropeptid Leptin wird überwiegend von weißen Adipozyten (Fettzellen) - aber auch von Zellen des Magens, der Plazenta und von Muskeln - exprimiert und zirkuliert anschließend im Blut, um an zentrale Rezeptoren zu binden. Dabei richtet sich die Höhe des Leptinspiegels im Blut nach Energiezufuhr und Körperfettgehalt (steigt exponentiell mit der Fettmasse) [SOBHANI et al., 2000; HOLLSBOER et al., 2007]. Der Schlüsselbereich der Leptinrezeptoren befindet sich im *Nucleus arcuatus* des Hypothalamus. Diese Rezeptoren lassen sich in zwei

Untergruppen aufteilen: 1) Neuronen, welche appetitstimulierende Peptide erzeugen und von Leptin gehemmt werden (NPY, AgRP) [BJØRBÆK, 2009] und 2) Neuronen, welche anorexigene Botenstoffe freisetzen und durch Leptin angeregt werden (POMC, CART) [ASNICAR et al., 2001]. Leptin wirkt somit über diese Rezeptoren kontrollierend auf die Nahrungsaufnahme und die Energiehomöostase [SOBHANI et al., 2000]. Neben der anorexigenen Wirkung regt Leptin auch den Energieverbrauch, die Thermogenese und die Lipolyse an [HOSLBOER et al., 2007]. Trotz erhöhter Leptinspiegel scheinen diese Effekte bei adipösen Personen aufgrund von Resistenz gegenüber der Leptinwirkung auszubleiben [TSOCHATZIS et al., 2009].

Die Administration von Leptin verringert die Nahrungsaufnahme und aktiviert das sympathische Nervensystem. Personen mit gesteigerter Nahrungsaufnahme (Hyperphagie) und ausgeprägten Übergewicht, infolge mangelnder Leptinproduktion oder Defekten der Leptinrezeptoren, reagierten auf Leptingaben mit einer Senkung der Nahrungsaufnahme und reduzierter Adipositas [ELIOTT et al., 2002]. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass Leptin vor Lipid-Akkumulierungen in nicht-adipösen Geweben schützt, dieser Effekt wird durch Senkung der Expression des SREBP-1, einem Schlüsselregulator der Fettsäuresynthese, in der Leber erreicht [TSOCHATZIS et al., 2009].

Die primäre Funktion von Leptin scheint eher ein Anpassungsmechanismus an niedrige Energieaufnahmen zu sein, als ein Mechanismus zur Verhinderung von Hyperphagie und Adipositas [HADEL, 2002].

Die aktuelle Beweislage deutet darauf hin, dass Leptin nicht nur die Energiebalance des Körpers kontrolliert, sondern auch eine Rolle in der Glukose-Homöostase spielt [GERMAN et al., 2010].

Die Leptinproduktion wird in erster Linie aufgrund von Änderungen des Adipozytenstoffwechsels reguliert, welcher unter Insulineinfluss induziert wird [HADEL, 2002]. Diabetiker, deren Insulin-produzierende β -Zellen des Pankreas zerstört sind (Insulin-Defizienz), weisen schwere Leptinmängel auf. Durch das fehlende Insulin wird die Synthese und Speicherung von TG erschwert, was bei unbehandelten Diabetikern Gewichtsverlust in Form von Körperfett nach sich zieht. Der Verlust von Körperfett wird von deutlich sinkenden Leptin-Spiegeln begleitet, was wiederum zu gesteigerter Nahrungsaufnahme bei insulindefizienten Diabetikern führt. Wie Untersuchungen an Ratten zeigten, tragen gestörte oder mangelhafte Signale durch Leptin zur Entwicklung von IR bei, die durch exogene Gabe von physiologischen Leptindosen aufgehalten werden konnte [GERMAN et al., 2010].

Der Konsum von Fett und Fruktose löst nur eine sehr geringe Freisetzung von Insulin aus, was in weiterer Folge auch zu einem niedrigen Spiegel an zirkulierendem Leptin führt. Die Konsequenzen dieses Effekts könnten übermäßiger Energieaufnahme und Gewichtszunahme bei Personen mit einem hohen Anteil an Fett und Fruktose in ihrer Ernährung sein [HAVEL, 2002].

3.1.1.2 Insulin

Im Vergleich zu Glukose löst Fruktose nur eine sehr geringe Insulinfreisetzung des Pankreas aus. Die mangelhafte Stimulation könnte auf die geringe Anzahl an Fruktose-Transportern (GLUT5) in Zellen zurückzuführen sein. Durch seine hemmende Wirkung auf die Nahrungsaufnahme und die energieverbrauchstimulierenden Effekte im ZNS ist Insulin direkt an der Regulierung des Körperfettgehaltes beteiligt. Zwar kann Insulin nicht ins Gehirn aufgenommen werden, jedoch wurden Rezeptoren in Bereichen des ZNS lokalisiert, die in der Kontrolle der Nahrungsaufnahme und der Energiehomöostase involviert sind [ELIOTT et al., 2002]. Durch Inaktivierung dieser Insulinrezeptoren konnten im Tierversuch eine gesteigerte Nahrungsaufnahme, eine Erhöhung des Körperfettgehaltes und der Leptin-Spiegel sowie schwach ausgeprägte IR und Hypertriglyzeridämie beobachtet werden [BRÜNING et al., 2000]. Aus diesen Gründen könnte eine Störung der Insulinzufuhr ins ZNS, bzw. eine Unterbrechung der insulinvermittelten Signalwege im ZNS, zu Gewichtszunahme und in weiterer Folge zur Entwicklung von Adipositas beitragen. Aufgrund der bekanntlich anabolen Wirkung von Insulin durch Stimulation der Lipidsynthese und Förderung der Fettspeicherung ist der weitverbreitete Glaube entstanden, Insulin induziere Gewichtszunahme und Fettleibigkeit. Folglich entstanden Diättempfehlungen, die eine Meidung insulinlockender Lebensmittel (wie Glukose, Saccharose, Stärke) anraten. Befürworter einer solchen Diät unterscheiden jedoch nicht zwischen der normalen Insulinreaktion - bei der es zu Anstiegen nach einer Mahlzeit und anschließend raschen Abfällen auf die Ausgangskonzentration kommt - und Hyperinsulinämie aufgrund von Zelladaptionen infolge von IR [ELIOTT et al. 2002].

3.1.1.3 Ghrelin

Ghrelin wird vorwiegend im Magen synthetisiert und gilt als orexigen (appetitanregend) [WREN et al., 2001]. Das Peptidhormon stimuliert die Freisetzung des Wachstumshormons Somatotropin aus dem Hypophysenvorderlappen und senkt die Fettoxidation zugunsten der Kohlenhydratverbrennung, was zu einer Vermehrung von Fettgewebe führt. Des Weiteren steigert Ghrelin die Magenmotilität und Säuresekretion [MEIER und GRESSNER, 2004].

Mahlzeiten, die zu postprandialen Anstiegen an Glukose und Insulin führen, unterdrücken die Freisetzung von Ghrelin und hemmen damit seine orexigene Wirkung. Umgekehrt bewirken Diäten einen Anstieg des Hormons und damit eine Anregung des Appetits. Interessanterweise konnte in übergewichtigen Personen eine verminderte Unterdrückung von Ghrelin beobachtet werden [TEFF et al., 2004], woraus der Schluss gezogen werden kann, dass Personen mit Übergewicht ein geringeres Sättigungsempfinden haben.

Ein ähnlicher Effekt konnte nach erhöhten Gaben von Fruktose (30 En%) im Vergleich zu Glukose beobachtet werden: Die Ghrelin-Spiegel der ProbandInnen waren deutlich höher bei der Fruktoseaufnahme. Aufgrund dieser Wirkmechanismen wird angenommen, dass bei chronischer Aufnahme größerer Mengen Fruktose die allgemeine Energieaufnahme durch fehlende Sättigungssignale steigt, was langfristig zu Gewichtszunahme und in weiterer Folge zu Adipositas führt [TEFF et al., 2004].

3.1.1.4 Unterschiedliche hormonelle Reaktionen auf verschiedene Zuckergaben - Studienergebnisse

Die steigende Prävalenz an Adipositas und dem MetSyn in den letzten Jahrzehnten wird dem zunehmenden Ersatz von Saccharose durch Verwendung von HFCS zugeschrieben, welcher im Gegensatz zu Saccharose freie Fruktose enthält (in Saccharose: alpha-1,4-glykosidisch gebunden an Glukose) [AKHAVAN und ANDERSON, 2007].

Ob sich die unterschiedlichen Verhältnisse von Glukose und Fruktose auf den Hormonstatus und das Sättigungsempfinden auswirken, war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Dabei wurden die Effekte der üblich verwendeten Zuckerarten Saccharose und HFCS mit den Effekten der Monosaccharide verglichen. Die verabreichten Mengen entsprachen etwa 20-25% des Energiebedarfs, die Untersuchungen (Messungen) wurden teilweise postprandial, nüchtern am nächsten Tag oder im Laufe mehrerer Wochen durchgeführt.

In Bezug auf Blutzucker, Leptin, Insulin und Ghrelin konnten 24h nach Verabreichung keine Unterschiede zwischen Saccharose und HFCS festgestellt werden. Der Insulin- und Blutglukosewert lag im mittleren Bereich zwischen den ermittelten Maximalwerten (Glukose) und Minimalwerten (Fruktose). Während die Nüchtern-TG-Werte bei allen vier Zuckerarten vergleichbar waren, erwiesen sich die postprandialen TG-Werte bei Saccharose, HFCS und Fruktose im Vergleich zu Glukose als erhöht, was auf die gesteigerte DNL durch Fruktose rückführbar sein könnte [STANHOPE et al., 2008].

Vergleichbare Effekte traten auch bei anderen Mischverhältnissen von Fruktose und Glukose - neben Saccharose mit Fruktose:Glukose = 50:50, HFCS mit 55:45, Fruktose-Glukose-Mischungen mit 80:20 und 20:80 - auf. Es konnten keine

Unterschiede zwischen Saccharose und HFCS festgestellt werden. Jedoch zeigte sich nach Aufnahme einer Lösung mit dem Mischverhältnis Fruktose:Glukose = 20:80 ein deutlich höherer Anstieg des Blutzuckers und Insulins und ein wesentlich geringerer Anstieg der Harnsäurewerte. Fruktose:Glukose = 80:20 führte im Vergleich zur Kontrolle (Wasser) zu einem signifikanten Anstieg der Plasma-Harnsäure, was die Theorie bekräftigt, dass Fruktose durch einen gesteigerten Purinstoffwechsel und verminderten Harnsäureabbau die Plasmakonzentration der Harnsäure erhöht [AKHAVAN und ANDERSON, 2007].

Keine Unterschiede zwischen Saccharose und HFCS in Bezug auf Insulin, Leptin, Ghrelin und der Energiebilanz konnten auch Melanson et al. in ihren zweitägigen Untersuchung feststellen. Einzig die subjektive Wahrnehmung von Hunger wurde von den ProbandInnen bei Saccharosekonsum als höher eingestuft [MELANSON et al., 2007].

Entgegen der Vermutung, dass es durch Fruktose zu einer verminderten Leptinsekretion kommen könnte, wies eine Studie (vier-wöchige Intervention, Diät mit 1,5 g Fruktose/kg Körpergewicht/d) sogar eine gesteigerte Serumkonzentration nach, was das Fehlen signifikanter Gewichtszunahmen der ProbandInnen erklären könnte. Der Leptinanstieg könnte unter Einfluss des gleichzeitig beobachteten erhöhten Laktatspiegels (entstanden durch Abbau von Fruktose zu Glukose) stehen. Laktat als Metabolit des Glukosestoffwechsels hat einen stimulierenden Effekt auf die Leptinproduktion und -freisetzung der Adipozyten [LÉ et al., 2006].

Ebenfalls keine Unterschiede im Hungergefühl oder der Energiebilanz konnte ein Vergleich zwischen Saccharose, HFCS und Milch nachweisen. Trotz kompensatorischen Verhaltens erwies sich die Gesamt-Energieaufnahme im Vergleich zur Aufnahme eines Diät-Getränkes (Kontrolle) als höher [SOENEN und WESTERTEP-PLANTENGA, 2007].

Die Humanstudien können keinen Nachweis erbringen, dass die Aufnahme von HFCS anstelle von Saccharose eine gesteigerte Freisetzung orexigener Hormone, bzw. eine Senkung appetithemmender Botenstoffe nach sich zieht. Erst durch eine starke Senkung des Fruktoseanteils kann ein Unterschied in Form erhöhter Blutzucker- und Insulin- sowie Harnsäurewerte festgestellt werden. Die Wahrnehmung des Hungergefühls ist schwer zu beurteilen und kann nur subjektiv ermittelt werden. Tatsächlich kommt es, trotz teilweiser Kompensation, durch die Aufnahme kalorischer Getränke insgesamt zu einer erhöhten Energieaufnahme, die langfristig auch zu Übergewicht führen kann. Der Effekt ist dabei aber nicht allein auf die enthaltene Fruktose zurück zu führen.

3.1.2 Die Malonyl-Coenzym A-Hypothese

Die oben genannte appetitsteigernde Wirkung und dadurch hervorgerufene erhöhte Nahrungsaufnahme in Folge Fruktosekonsums, nicht aber Glukosekonsums, wird vor allem durch tierexperimentelle Studien belegt [RIZKALLA, 2010]. Obwohl Fruktose und Glukose dieselben Signalwege zur Steuerung der Energieaufnahme nutzen, wirken sie im Hypothalamus in reziproker Weise auf eines der wichtigsten Intermediärprodukte in der hypothalamischen Signalkaskade, dem Malonyl-Coenzym A (Malonyl-CoA), welches als Schlüsselverbindung die Energiebilanz bei Tieren reguliert und die Nahrungsaufnahme unterdrückt. Die raschen Initialschritte des zentralen Fruktosemetabolismus senken den ATP-Level des Gehirns, während Glukose langsamer metabolisiert wird und die ATP-Konzentration erhöht. Die ATP-Erschöpfung im Hypothalamus wird durch die fruktoseinduzierten Phosphorylierungsschritte hervorgerufen und reduziert über Inaktivierung der Acetyl-CoA-Carboxylase (Schlüsselenzym in der Fettsäure-Biosynthese, welches die Synthese von Malonyl-CoA katalysiert) die Malonyl-CoA-Konzentration im Hypothalamus [CHA et al., 2008].

Fruktoseinjektionen in die Blutgefäße des Gehirns von Ratten führen zu gesteigerter Nahrungsaufnahme, während Glukose hemmend wirkt [MILLER et al., 2002].

Die Ergebnisse stammen jedoch aus Versuchen, bei denen Fruktose bzw. Glukose via Injektion verabreicht und nicht durch orale Aufnahme in den Blutkreislauf gelangt war. Durch die hepatischen Stoffwechselwege, die Fruktose nach oraler Gabe und Aufnahme über den Darm durchläuft, wird ein Teil zu Glukose abgebaut, sodass der Blutspiegel nach oraler Gabe deutlich geringer ausfällt als nach intravenöser Injektion [MILLER et al., 1956].

Die Frage bleibt daher, ob Fruktose aus dem systemischen Kreislauf vergleichbare Effekte hat, wie die intravenöse Injektion in das Gehirn.

Cha et al. demonstrierten im Versuch an Mäusen, dass die intraperitoneale Gabe von Glukose (in den systemischen Kreislauf) zu einem raschen Metabolismus im Gehirn führt und die Malonyl-CoA-Konzentrationen ansteigen lässt, während Fruktose die gegenteiligen Auswirkungen auf diesen Metabolit hat und die Nahrungsaufnahme der Tiere damit erhöhte [CHA et al., 2008].

Die von den Forschern eingesetzte, einmalige Dosis von 4 g/kg KG ist jedoch sehr hoch (entspricht in etwa der Aufnahme von 300 g reiner Fruktose oder mehr als einem halben Kilo Saccharose durch einen erwachsenen, normalgewichtigen Mann).

Aufgrund dieser hochdosierten, für den menschlichen Verzehr irrelevanten Mengen an Fruktose, bleibt die Signifikanz dieser Ergebnisse unklar [RIZKALLA, 2010].

3.1.3 Einfluss von Fructose auf die Adipogenese

Adipositas ist die direkte Folge von Ansammlungen weißen Fettgewebes, dessen Adipozyten hoch differenziert und spezialisiert auf die Speicherung von Energie und die Regulation der Energiehomöostase sind. Der Prozess der Adipozyten-Differenzierung, welcher durch Autophagozytose (Abbau zytoplasmatischer Inhalte) sogenannter Prä-Adipozyten abläuft, wird Adipogenese genannt [GOLDMAN et al., 2010].

Die Aufnahme größerer Mengen Fructose könnte zu einer selektiven Steigerung der Adipogenese durch Verschiebung des Substratverbrauchs in Richtung Lipogenese führen [JÜRGENS et al., 2005].

3.1.3.1 Förderung viszeraler Adipositas durch Fructose

Jüngste Daten weisen darauf hin, dass der Konsum von Fructose zu vermehrter viszeraler Adipositas und zu Störungen des Lipidstoffwechsels beim Menschen führt. Trotz vergleichbarer Gewichts- und Fettmassezunahmen bei Glukose- oder Fructosekonsum gibt es signifikante Unterschiede in der Verteilung der Fettmasse: Während Glukose die subkutane Fettspeicherung fördert, wird durch Fructoseaufnahme die viszerale Fettdeposition gesteigert (Abb. 11) [STANHOPE und HAVEL, 2010].

Änderungen des gesamten abdominalen Fettgewebes (Total), des subkutanen Fettgewebes (SAT) und des viszeralen Fettgewebes (VAT) nach 10-wöchigem Verzehr von Glukose- oder Fructose-haltigen Getränken:

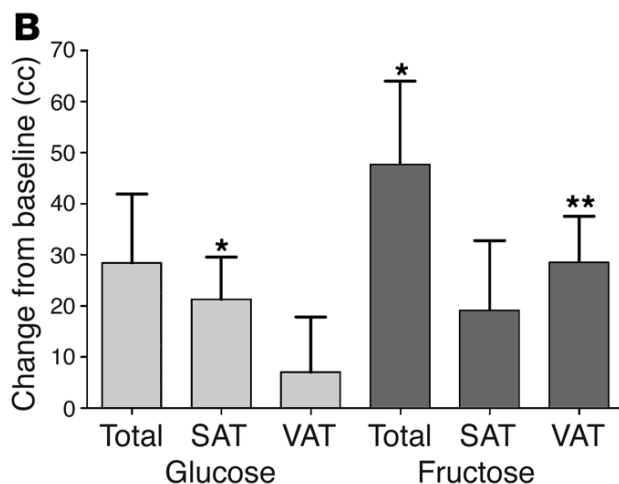


Abb. 11: entnommen aus Stanhope et al. [2009]

Die Untersuchungen zeigen, Fructose fördert die DNL und hemmt die Aktivität der postheparinen Lipoprotein-Lipase (LPL). Die glukoseinduzierte Freisetzung von Insulin fördert die Expression und Aktivität der LPL, welche vor allem in subkutanem

Fettgewebe auf das Hormon anspricht und dort für Triglyzerideinlagerungen sorgt. Die geringe Insulinfreisetzung durch Fruktosekonsum senkt die insulinmedierte LPL-Aktivität im subkutanen Fettgewebe und ermöglicht damit eine verstärkte Aufnahme von TG in das viszerale Fettgewebe [STANHOPE und HAVEL, 2010]. Es gibt viele Daten, die darauf hinweisen, dass im Vergleich zur subkutanen die viszerale Fettablagerung stärker mit metabolischen Stoffwechselstörungen, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und DM II, assoziiert ist [JENSEN, 2008].

3.1.3.2 Auswirkung unterschiedlicher Kohlenhydrate auf die Rate der De Novo Lipogenese

Die Ergebnisse früherer Studien deuten darauf hin, dass die DNL - vor allem durch einen Überkonsum von Kohlenhydraten hervorgerufen - eine wesentliche Rolle in der Ätiologie der Adipositas spielen kann [MCDEVITT et al., 2001].

Die überschüssige Aufnahme von Kohlenhydraten ist mit einem Anstieg der hepatischen Neusynthese von Fettsäuren (DNL) verknüpft, während sie durch kohlenhydratarme Ernährungsweisen auf nahezu nicht mehr messbare Raten sinkt [SCHWARZ et al., 1995].

In mehreren Untersuchungen wurde beobachtet, dass die DNL vor allem durch akute Einnahmen von Fruktose stimuliert wird [TAPPY und LÉ, 2010], bzw. dass die Rate der DNL nach Fruktosekonsum höher als nach Glukosekonsum ausfällt [STANHOPE und HAVEL, 2010]. Fruktose liefert sowohl den Glycerinanteil als auch die Acylgruppe, die zur Synthese von VLDL-Triglyzeriden benötigt werden. Darüber hinaus kann Fruktose die Expression lipogenetischer Leberenzyme steigern, etwa den Transkriptionsfaktor SREBP-1c, der als wichtigster Auslöser der hepatischen Lipogenese gilt [TAPPY und LÉ, 2010].

Im Vergleich zur Einnahme reiner Glukose führt die Administration verschiedener Mischverhältnisse von Glukose und Fruktose zu einem deutlichen Anstieg der Lipogenese, der postprandialen Serum-Triglyzeride und der TG-haltigen Lipoproteine [PARKS et al., 2008] was auch mit den Ergebnissen der Untersuchung von Stanhope und Havel in Übereinstimmung steht [Vergl. STANHOPE und HAVEL, 2010, Seite 3]. Sie erklären den postprandialen TG-Anstieg durch eine gesteigerte VLDL-Freisetzung und eine verminderte TG-Clearance.

Zur Untersuchung der Auswirkung von Überernährung durch Kohlenhydrate wurden acht schlanken und fünf adipösen Frauen über 96 Stunden Saccharose- bzw. Glukosemengen verabreicht, die zu einer überhöhten Energieaufnahme von 50 % führten. Im Vergleich zu einer vorausgegangenen Kontrolldiät (ausbalancierte Energieaufnahme) konnte sowohl bei den Schlanken als auch bei den

Übergewichtigen ein 2- bis 3-facher Anstieg der DNL (gemessen als VLDL-Produktion in %) beobachtet werden [MCDEVITT et al., 2001]:

Rate der De Novo Lipogenese schlanker und adipöser Frauen, 96h nach diätischer Behandlung

		50% Überernährung	
	Kontrolldiät	Glukose	Saccharose
	<i>Hepatische VLDL-Produktion in %</i>		
Schlanke Personen	8,7	23,9	26,6
Übergewichtige Personen	14,6	26,7	32,6

Tab. 3: modifiziert übernommen aus McDevitt et al. [2001]

Während die Rate der DNL während der Kontrolldiät bei den übergewichtigen Frauen signifikant höher als bei den normalgewichtigen war, konnte während der Phase der Überernährung kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden. In beiden Gruppen zeigte sich als Antwort auf die Überernährung ein signifikanter Anstieg der DNL im Vergleich zur Kontrolldiät [MCDEVITT et al., 2001].

Auch wenn der Anstieg der DNL nach Saccharose-Überernährung höher als nach Glukose-Überernährung war, und dies möglicherweise auf den Fructoseanteil in der Saccharose zurückzuführen ist, waren die Unterschiede in den beiden Kohlenhydratgruppen nicht signifikant verschieden - der Anstieg durch die Überernährung betrug das 2- bis 3-fache der DNL im Vergleich zur Kontrolldiät. Stark positiv korrelierte die Rate der DNL mit dem Körpergewicht und mit der Gesamtkörperfett-Masse, dennoch trug die dreitägige Kohlenhydrat-Überernährung nicht wesentlich zur Körperfett-Masse bei. Einzelne ProbandInnen wiesen charakteristische Anstiege der DNL-Rate auf, was auf eine konstitutionelle Veranlagung (möglicherweise genetisch) hindeutet [MCDEVITT et al., 2001].

Neben der hepatischen Neusynthese von Fettsäuren tritt die DNL auch im Fettgewebe auf, welches eine besonders hohe Aktivität des Pentose-Phosphat-Weges aufweist. Dieser liefert große Mengen an reduzierendem NADPH, welches das Fettgewebe zur Fettsäuresynthese benötigt [LÖFFLER, 2008].

In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass durch überhöhte Kohlenhydrataufnahme die Gesamtkörper-DNL zu Lasten der Glykogensynthese signifikant erhöht wurde. Die bisher dargestellten Werte könnten aber durch den Anteil, den die DNL des Fettgewebes zur Lipid-Neusynthese beiträgt, weit höher sein, als bisher berichtet. Darauf deutet auch die vermehrte mRNA-Expression wesentlicher

lipogenetischer Enzyme (FAS, SREBP-1c, Acetyl-CoA-Carboxylase) hin, die im Fettgewebe gemessen wurde [MINEHIRA et al., 2003].

3.2 Studien zur Untersuchung des Einflusses fruktosehaltiger Getränke auf die Entwicklung von Adipositas

Während die Resultate tierexperimenteller Studien zum Nachweis der Hypothese, dass der Konsum von HFCS Fettleibigkeit verursacht, diese zu stützen scheinen, sind die Ergebnisse epidemiologischer und klinischer Humanstudien relativ inhomogen und lassen die Frage nach dem Zusammenhang zwischen HFCS und Adipositas unbeantwortet [SHAO und CHIN, 2011].

Die meisten Untersuchungen an Menschen basieren auf Querschnittsstudien oder passiven Überwachungen, die vor allem an Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden, und können damit keinen kausalen Zusammenhang nachweisen [RIZKALLA, 2010].

Der Konsum SSB ist im letzten Jahrhundert stark angestiegen und es wurden zahlreiche Berichte verfasst, die eine mögliche Assoziation zu Übergewicht, DM II und Herz-Kreislauferkrankungen untersuchten [BRAY, 2010b].

3.2.1 Tierexperimentelle Studien

Die Belege für die appetitsteigernde Wirkung der Fruktose, nicht aber Glukose, stammen in erster Linie aus tierexperimentellen Akutstudien (kurzzeitig angelegte Studien). Die dabei verabreichten Fruktosemengen sind sehr hoch und für die menschliche Ernährung nicht repräsentativ [RIZKALLA, 2010]. Zwar liefern diese Studien interessante Ergebnisse in Bezug auf die biochemischen Stoffwechselwege der verschiedenen Zuckerarten, spielen aber in diesen Mengen keine Rolle in den aktuellen Ernährungsgewohnheiten der Menschen [WHITE, 2008].

Untersuchungen an Mäusen, denen über drei Monate ad libitum neben dem Standard-Laborfutter eine 15%ige Fruktose-Wasser-Lösung (entsprechend der üblichen Höchstkonzentration populärer Softdrinks in den USA), ein mit Saccharose gesüßtes Erfrischungsgetränk (Saccharosegehalt lag bei in Europa üblichen Konzentrationen von ~10%), oder ein Diät-Softdrink (mit 1,2 kcal/100 ml) verabreicht wurden, zeigten, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe (Wasser statt gesüßter Trinkalternative), die Gewichtszunahme in der Fruktosegruppe am stärksten ausgeprägt war. Zwar stieg in allen vier Versuchsgruppen das Körpergewicht an, das durchschnittliche Körpergewicht

der Fructose-Mäuse war jedoch signifikant höher als das der anderen Versuchstiere (Abb. 12) [JÜRGENS et al., 2005].

Zunehmende Veränderungen des Körpergewichts

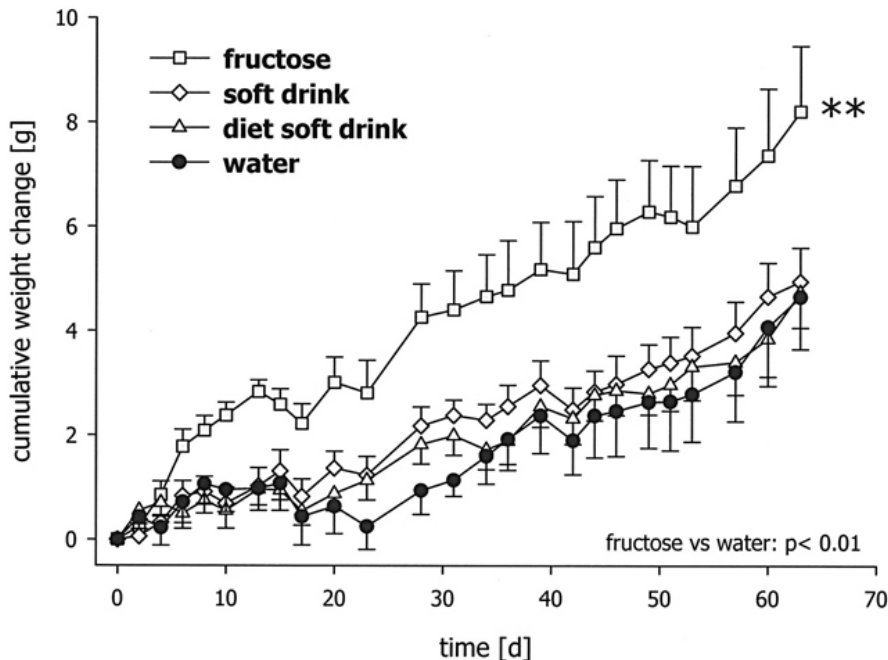


Abb. 12: entnommen aus Jürgens et al. [2005]

** $p < 0,01$

Sowohl in der Fructose- als auch in der Softdrink-Gruppe war der Körperfettgehalt höher als in der Kontrollgruppe, wenn auch nur in der Fructosegruppe in signifikantem Ausmaß.

Interessante Ergebnisse lieferte die Analyse der Ergebnisse mit der Fragestellung, ob die Gewichtszunahme der erhöhten Kalorienzufuhr durch die gesüßten Getränke zuzuschreiben wäre. Die Forscher analysierten hierfür die jeweilige Gesamtaufnahme an Kalorien aus fester Nahrung und aus Flüssigkeit. Sie stellten fest, dass es keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe (Wasser) gab, obwohl in allen Versuchsgruppen ein Trend zu höherer Gesamtkalorienaufnahme zu verzeichnen war. Während die Diät-Drink-Gruppe einen zunehmenden (nicht signifikanten) Trend in Richtung einer erhöhten Gesamt-Kalorienaufnahme aufwies, war im Gegensatz dazu die Gesamt-Kalorienaufnahme der Mäuse aus der Fructosegruppe sogar signifikant niedriger als die der Kontroll-Gruppe. Die Resultate zeigen, dass die zusätzliche Kalorienaufnahme in der dargebotenen Flüssigkeit durch eine entsprechende Abnahme der Nahrungsaufnahme kompensiert wurde und dass die Zunahme des Körpergewichts nicht durch eine erhöhte Energieaufnahme ausgelöst, sondern möglicherweise durch Fructose induziert wird [JÜRGENS et al., 2005].

Dass einer Gewichtszunahme komplexere Ursachen als kalorische Überernährung zugrunde liegen, stimmen auch andere Forscher zu.

In einer Vergleichsstudie wurden Ratten gleichen Ausgangsgewichts Lösungen verschiedener Zuckerarten (Glukose, Saccharose, HFCS-55, Fruktose und Wasser als Kontrolle) über acht Wochen dargeboten. Es zeigte sich, dass trotz der höchsten Gesamtenergieaufnahme in der Glukosegruppe die Gewichtszunahme im Vergleich zu den anderen gesüßten Flüssigkeiten am niedrigsten ausgeprägt war. Versuchstiere der HFCS-55-Gruppe nahmen am schnellsten zu, jedoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu Saccharose oder Fruktose in Bezug auf das Endgewicht oder die Gesamtenergieaufnahme. Deutlich war im Vergleich zu Glukose und Wasser die vermehrte Fettablagerung im retroperitonealen Bereich, ohne signifikante Unterschiede zwischen HFCS-55, Saccharose und Fruktose [LIGHT et al., 2009].

3.2.2 Akute und chronische Untersuchungen am Menschen

Akute Studien die aufgrund der Hypothese durchgeführt wurden, dass Fruktose durch Veränderung der Hunger- und Sättigungssignale zu einer vermehrten Energieaufnahme beiträgt, konnten keine Belege für diese Annahmen finden [Vergl. TEFF et al, 2004, STANHOPE et al., 2008]. Da Fruktose kaum in isolierter Form aufgenommen wird, schien es sinnvoll einen Vergleich von fruktosehaltigen mit nicht-fruktosehaltigen Lebensmitteln (in Form von Getränken) durchzuführen, um die Ergebnisse auf die menschliche Ernährung umlegen zu können. Trotz isokalorischer Getränkeaufnahme konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden, was das kurzfristige Hunger- und Sättigungsempfinden betrifft [Vergl. MELANSON et al., 2007; AKHAVAN und ANDERSON 2007].

Während sich die Kurzzeiteffekte von erhöhter Fruktoseaufnahme in Bezug auf das Sättigungsempfinden nicht von andern Zuckerarten unterscheiden, bleibt dennoch offen, wie sich eine längerfristige Aufnahme auf die Entwicklung des Körpergewichts auswirkt. Die bisher durchgeführten Studien konnten keine Unterschiede in Bezug auf die gesamte Gewichtszunahme nach mehrwöchiger Intervention feststellen [RIZKALLA, 2010]. Sowohl die Aufnahme von Glukose als auch die von Fruktose führte zu vergleichbaren Gewichtszunahmen [STANHOPE et al., 2009], ebenso zeigten sich parallele BMI-Verläufe bei Kindern und Jugendlichen, denen über einen Zeitraum von 12 Monaten mit Saccharose gesüßte Getränke (täglich 250ml) verabreicht wurden (Abb.13) [JAMES, 2004]. Es kann keine Aussage in Bezug auf Fruktose getätigt werden, obwohl sie Teil der eingesetzten Saccharose ist [RIZKALLA, 2010].

Durchschnittliche Veränderung der Übergewichts- und Adipositasprävalenz bei Kindern (Alter: 7-11 Jahre)

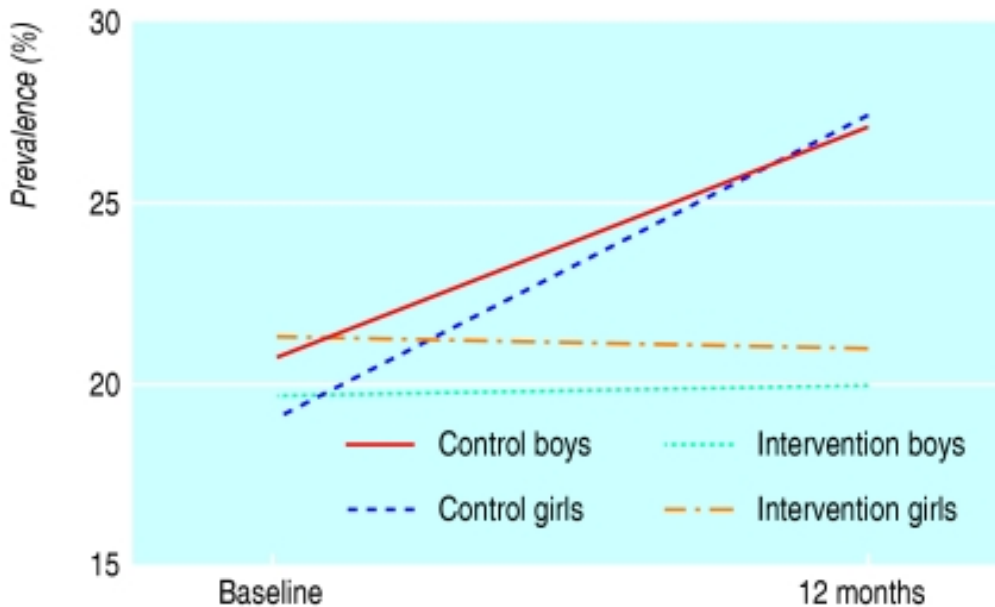


Abb. 13: entnommen aus James [2004]

In einer Meta-Analyse von Interventionsstudien konnte bei einer Fruktoseaufnahme ≤ 100 g/d kein Effekt auf das Körpergewicht festgestellt werden, unabhängig davon ob die Fruktoseaufnahme mit der von Saccharose, Glukose oder Stärke verglichen wurde. Moderate, aber nicht signifikante, Gewichtszunahmen konnten bei Aufnahme von weit mehr als 100 g/d (teilweise bis zu 40 En%) festgestellt werden [LIVESEY und TAYLOR, 2008].

3.2.3 Epidemiologische Untersuchungen

Um den Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber einem Risikofaktor (hier Fruktoseaufnahme) und der tatsächlich auftretenden Folge (hier u.a. Adipositas, MetSyn) zu untersuchen, wurden unterschiedliche epidemiologische Studien, z.B. Quer- oder Längsschnittstudien, durchgeführt.

Unter anderem wurde anhand der Daten der NHANES III festgestellt, dass der Fruktosekonsum in der US-amerikanischen Bevölkerung auf etwa 10 En% angestiegen ist und dass diese Zunahme auf den gestiegenen Konsum SSB zurückzuführen ist [VOS et al., 2008].

Der zunehmende Ersatz von Saccharose durch HFCS hat dazu geführt, Letzteren für die steigende Adipositasprävalenz verantwortlich zu machen. Die Theorie, Fruktose sei der ursächliche Faktor der beobachteten Parallelität zwischen HFCS und Übergewicht, stammt in erster Linie aus den Vereinigten Staaten, da außerhalb der USA Fruktose

nach wie vor zum größten Teil über den Konsum von Saccharose aufgenommen wird [RIZKALLA, 2010].

Zahlreiche Querschnittsstudien fanden einen positiven Zusammenhang zwischen der Aufnahme von SSB und dem BMI. So stellten Forshee et al. einen positiven, aber nicht signifikanten Zusammenhang zwischen der Aufnahme von SSB und dem BMI, aber auch zwischen TV-Konsum und Übergewicht, fest [FORSHEE et al., 2004]. Eine andere Untersuchung an knapp 400 Jugendlichen konnte einen deutlicheren Zusammenhang zwischen der Zeit, die vor dem Fernsehgerät verbracht wird, der Aufnahme von Softdrinks und dem Auftreten eines erhöhten BMI feststellen [GIAMMATTEI et al., 2003].

Interessanterweise stellte sich der Konsum von Diätgetränken ebenfalls als Prädiktor eines erhöhten Körpergewichtes bei Frauen heraus. Eine stark negative Assoziation konnte bei Personen mit ausgeprägter sportlicher Betätigung festgestellt werden [FORSHEE et al., 2004]. Auch in einer im Jahr davor durchgeführten Untersuchung konnte kein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Softdrinks und Übergewicht/Adipositas festgestellt werden [FORSHEE und STOREY, 2003]. Die verwendeten Daten stammten entweder aus dem NHANES III oder aus der USDA.

Auch in Längsschnittstudien konnten kaum signifikant positive Korrelationen zwischen der Aufnahme von SSB und Gewichtszunahme festgestellt werden. Die gefundenen positiven Assoziationen schwinden meist, wenn die Ergebnisse auf die Gesamtenergieaufnahme bereinigt werden [RIZKALLA, 2010].

3.3 HFCS, Adipositas und andere Lebensmittelgruppen

Verschiedene ätiologische Faktoren sind für Anstieg der Adipositasprävalenz in Betracht gezogen worden. Die aktuell vorherrschende Hypothese sieht die Ursache der zunehmenden Adipositashäufigkeit in einem Ungleichgewicht der Energiebalance, in der die Energieaufnahme den –verbrauch stark überschreitet und dadurch Übergewicht entstehen lässt [SHAO und CHIN, 2011]. Wenn auch genetische Faktoren in der Entstehung von Übergewicht von Bedeutung sind, so scheinen angesichts des drastischen Wachstums der Adipositashäufigkeit andere, umweltbedingte Komponenten eine weit wichtigere Rolle zu spielen. Diese Umweltfaktoren beinhalten neben einer sinkenden Körperaktivität, steigenden Portionsgrößen und verändertem Ernährungsverhalten (Außer-Haus-Essen, Fast-Food, etc.) auch die Veränderungen, denen die konsumierten Lebensmittel unterliegen [BRAY et al., 2004].

Zur Ermittlung der Korrelation zwischen Adipositas und verzehrtem Nahrungsmitteltyp, analysierten Shao und Chin Lebensmittel-Verfügbarkeitsdaten des USDA/ERS, Daten zur Adipositasprävalenz aus dem Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) und Ergebnisse der NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) in den Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ihre Ergebnisse zeigen, dass die Gesamt-Kalorienaufnahme und der HFCS-Konsum nicht mit den steigenden Adipositas-Trends korrelieren. Die Resultate dokumentieren jedoch einen überraschenden Zusammenhang zwischen dem Konsum von Maisprodukten und Adipositas. Im ERS-Datenset gelten folgende Güter als Maisprodukte: Maismehl, Maisgries, Maisstärke und andere Maiserzeugnisse, deren Einsatz in der Lebensmittelindustrie weit verbreitet ist und eine Vielzahl an Produkten hervorbringt, die vom Menschen konsumiert werden. Nicht dazugezählt wird HFCS, der als eigene Kategorie aufgeführt wird.

Interessant in diesem Zusammenhang ist auch, dass trotz stagnierendem HFCS-Konsum seit dem Jahr 2000 der Adipositastrend in den USA weiter gestiegen ist und dadurch sogar eine negative Korrelation zwischen diesen beiden Faktoren errechnet wurde. Auch die Gesamtenergieaufnahme und der Fruktosekonsum erreichten um die Jahrtausendwende ein Plateau und stiegen seitdem nicht weiter an. Die Analysen der Untersuchung zeigten keinen positiven Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Fruktose und den steigenden Trends für Übergewicht und Adipositas, ebenso konnte keine Assoziation zu Zucker aus Zuckerrohr oder -rübe festgestellt werden.

Dennoch widerlegt dies nicht die biologische Rolle, die HFCS – bzw. Fruktose - an der Entwicklung von Adipositas hat. Die negative Korrelation zeigt zwar, dass der HFCS-Konsum im Großen und Ganzen nicht zu dem steigenden Adipositastrend beiträgt und dass die zunehmende Häufigkeit der Adipositas trotz unveränderter Energieaufnahme mit einer stagnierenden körperlichen Aktivität in der Bevölkerung einhergeht [SHAO und CHIN, 2011], dennoch müssen die biochemischen Stoffwechselwege, denen die Verwertung von Fruktose unterliegt, und die Energieaufnahme, die mit gesüßten Getränken und Lebensmitteln einhergeht, in die Gesamtbewertung der Rolle von Fruktose bzw. HFCS einbezogen werden.

4 Einfluss der Fruktose auf den Fettstoffwechsel

Im folgenden Kapitel werden metabolische Auswirkungen der Fruktose in Zusammenhang mit Fettstoffwechselstörungen (Dyslipidämie) näher besprochen. Dabei werden sowohl die unmittelbaren Folgen erhöhten Fruktosekonsums auf kardiovaskuläre Ereignisse als auch hormonelle Reaktionen des Körpers in Zusammenhang mit dem MetSyn erläutert. Es wird ein Schwerpunkt auf den Mechanismus der IR gelegt, der sich als eng verwobene Komponente von Fettstoffwechselstörungen herausgestellt hat.

4.1 Dyslipidämie und das Metabolische Syndrom

Fettstoffwechselstörungen, auch Dyslipidämie genannt, zählen zu den wesentlichen Komponenten, die zu einer Diagnose des MetSyn führen [BIESALSKI et al., 2010].

Es handelt sich um Störungen des Lipoprotein-Metabolismus, die sich in einer Plasmakonzentrations-Erhöhung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins, einem Anstieg der TG und einem Abfall des HDL-Cholesterins manifestieren [ANONYMUS, 2004].

Entsprechend dem National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) müssen mindestens drei der folgenden Faktoren zusammenfallen, um eine Diagnose für das MetSyn treffen zu können: 1) Abdominale Adipositas, 2) Erhöhte TG-Level, 3) Vermindertes HDL-Cholesterin, 4) erhöhter BD bzw. 5) erhöhter Nüchtern glukose [ANONYMUS, 2003]. Erniedrigtes HDL-Cholesterin (< 40 mg/dl bei Männern, < 50 mg/dl bei Frauen) und erhöhte Nüchterntriglyzeride (> 150 mg/dl) sind die charakteristische Form der Dyslipidämie, wie sie im MetSyn vorkommen [BIESALSKI et al., 2010].

4.2 Metabolische und kardiovaskuläre Reaktionen auf fruktoseinduzierte Dyslipidämie

Zahlreiche Tierversuche konnten klare Hinweise dafür finden, dass eine Diät, reich an Fruktose oder Saccharose, zu verschiedenen, negativen metabolischen und kardiovaskulären Effekten wie IR, BHD, Gewichtszunahme, Hyperurikämie und Dyslipidämie führt. Auch wenn die Ergebnisse von Humanuntersuchungen in vielen

Punkten uneinheitlich ausfallen, zeigte sich, dass die chronische Aufnahme großer Mengen Fruktose beim Menschen neben einer beeinträchtigten hepatischen Insulinsensitivität, Dyslipidämie verursacht [TAPPY und LÉ, 2010].

Fruktose wird in der Leber bevorzugt zu Lipiden metabolisiert, was zu einer Steigerung der DNL, zu Dyslipidämie und zu IR führt [HU und MALIK, 2010].

Wie in Kurzzeitstudien an jungen Erwachsenen aufgezeigt werden könnte, erhöht die Aufnahme von Fruktose die postprandiale TG-Serumkonzentration innerhalb von 24h, was darauf hinweist, dass diese Form der Hypertriglyzeridämie die erste metabolische Störung ist, welche mit Fruktosekonsum verbunden ist.

Der mutmaßliche Mechanismus hierfür dürfte ein Anstieg der DNL sein, welche wiederum die VLDL-Produktion und -Sekretion steigert. Dies begünstigt die Entwicklung viszeraler Adipositas - Triebfeder der Entstehung von IR im Fettgewebe und anschließender hepatischer IR [STANHOPE und HAVEL, 2008].

4.2.1 Wechselwirkungen zwischen Lipidmetabolismus und Insulinresistenz

Mehrere Beobachtungen deuten darauf hin, dass die durch die Ernährung induzierte IR stark mit Störungen des intrazellulären Lipidmetabolismus zusammenhängt [ABDEL-SAYED et al., 2008]. Sie kommt neben Adipositas und abnormer Körperfettverteilung, ebenfalls als pathogenetische Ursache für die Entwicklung des MetSyn infrage [GRUNDY et al., 2004].

Insulinresistente Personen weisen eine gestörte Lipid-Oxidations-Kapazität in Skelettmuskeln und möglicherweise auch in anderen Geweben auf. Eine Störung der Fettoxidation kann wiederum zu einer Akkumulierung sogenannter ektopischer Fette führen. Das heißt, es kommt zur intrazellulären Speicherung von TG in Zellen von Nicht-Fettgeweben und zur Bildung von Lipidstoffwechsel-Metaboliten, welche die Signalmechanismen und Aktivitäten des Insulins behindern können [ABDEL-SAYED et al., 2008]. Die verminderte Insulinwirkung erhöht die Lipolyserate im Fettgewebe (TG-Abbau) und führt zu einer gesteigerten LPL-Aktivität, welche die Abgabe FFS aus dem Fettgewebe stimuliert und somit zu einer Steigerung der Aufnahme FFS in die Skelettmuskulatur und die Leber fördert. In der Leber werden die FFS in TG eingebaut und in Form von VLDL an das Blut abgegeben [SCHWAND, 2006, S. 200f], was die TG-steigernde Wirkung letztlich erklärt.

Sowohl in der Leber als auch in den Muskelzellen kommt es zu Fetteinlagerungen und in weiterer Folge zu Störungen des Glukosestoffwechsels [SCHWAND, 2006, S. 200f].

4.2.1.1 Freie Fettsäuren als Mediatoren der Insulinresistenz

Neben abnormer Körperfettverteilung, Dysglykämie (Störung der Glukosehomöostase), atherogener Dyslipidämie und anderen additiven Kriterien des MetSyn, wird erhöhte Nüchternglukose und ein erhöhter Nüchternspiegel an FFS im Blut als metabolische Messgröße der IR genannt [ALBERTI, 2006].

Erhöhte Konzentrationen an FFS und Lipidansammlungen in bestimmten Organen sind Mediatoren der IR [MOLLER und KAUFMAN, 2005].

Im Zustand metabolischen Stresses (z.B. erhöhte Muskelarbeit) oder hormonellen Stresses (z.B. Insulinmangel) bzw. im Hungerstadium, scheint der primäre Ort der exogenen Produktion FFS das Fettgewebe zu sein. Die übermäßige Freisetzung FFS aus den TG des Fettgewebes könnte verantwortlich sein für die gestörte Glukoseverwertung, die bei DM II beobachtet werden kann [SUGDEN, 2007].

Gesteigerte Plasmakonzentrationen an FFS werden in der Regel verschiedenen Stadien der IR zugeordnet, darunter Adipositas und DM II [SHULMAN, 2000].

Die meisten adipösen Menschen weisen erhöhte Plasmaspiegel an FFS auf. Sie gelten als ursächlicher Faktor einer peripheren (Muskel-) IR, indem sie die insulinstimulierte Glukoseaufnahme und Glykogensynthese hemmen [BODEN, 2003].

Durch die erhöhte Freisetzung FFS aus dem Fettgewebe steigt der intrazelluläre Acetyl-CoA-Gehalt, welcher über eine Signalkaskade von Deaktivierungen bestimmter Enzyme der Glykolyse zu einer Hemmung des Glukoseabbaus und damit zu einem Anstieg der intrazellulären Glukose führt [SHULMAN, 2000]. Dies hemmt die weitere Glukoseaufnahme in den Muskel schwächt somit die Wirkung des Insulins.

FFS führen durch Inhibition der insulinvermittelten Suppression der Glykogenolyse zu einer gesteigerten Neubildung von Glukose aus Glykogen und fördern so die Entwicklung der hepatischen IR [BODEN, 2003], wodurch es wiederum zu einer Hemmung der Glukoneogenese kommt [SCHWAND, 2006].

Diese durch FFS vermittelten Stoffwechseländerungen (Senkung der Glykolyse, Steigerung der hepatischen Glykogenolyse und Hemmung der Glukoseaufnahme aus dem Blut in die Zelle) führen allesamt zu einer Steigerung der Glukosekonzentrationen und zu einer Schwächung der Insulinwirkung

Eine Untersuchung zeigte, dass die durch Insulin stimulierte Aufnahmerate von Glukose in den Muskel bei insulinresistenten Nachkommen von PatientInnen mit DM II um 60 % geringer war, als bei insulinsensitiven Personen der Kontrollgruppe. Gleichzeitig waren diese Resultate mit einem Anstieg des intramyozellulären Lipidgehaltes assoziiert [PETERSEN et al., 2004].

Eine erhöhte Oxidation FFS könnte über folgenden Mechanismus zur Entstehung der IR beitragen (Abb. 14):

Mechanismus der durch Fettsäuren induzierten IR im Skelettmuskel

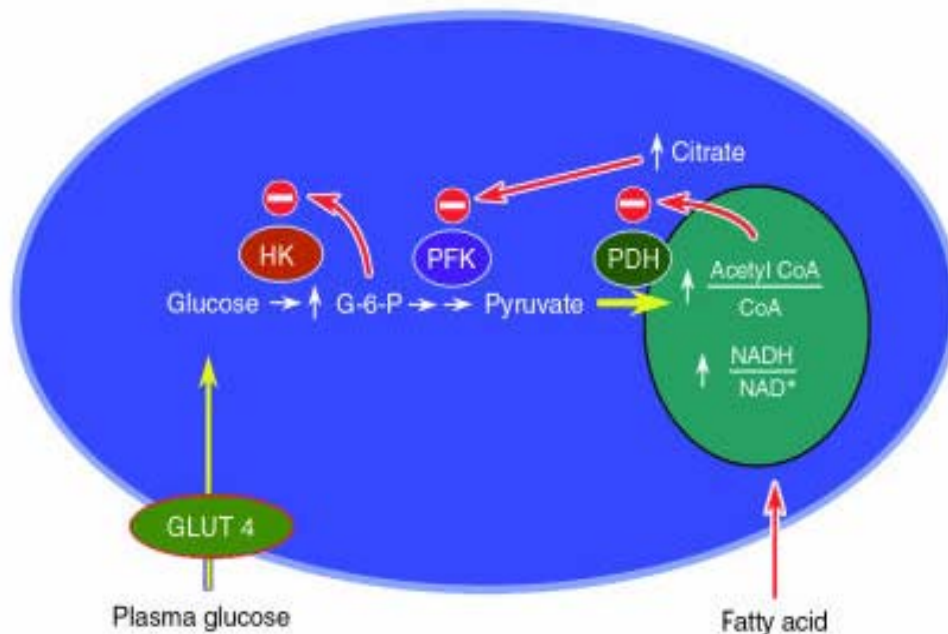


Abb. 14: Abbildung entnommen aus Shulman [2000]

Eine inverse Beziehung zwischen Nüchtern-Plasmakonzentrationen FFS und verminderter Insulinsensitivität - welche mit einer gesteigerten IR in Einklang steht - konnte auch an (normalgewichtigen) Nachkommen von Typ-II-Diabetikern festgestellt werden. Mit steigender FFS-Konzentration wurde eine geringere Insulinsensitivität gemessen. Das Resultat steht in Einklang mit der Hypothese, dass ein veränderter FS-Stoffwechsel zur Entwicklung einer IR beiträgt, und wird bestärkt durch Ergebnisse aus Messungen der intramuskulären Triglyzeridgehalte. Die Ergebnisse zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Akkumulation von intramuskulären Triglyzeriden und IR. Untersuchungen an isolierten Muskeln von Ratten zeigten, dass freie Fettsäuren mit Glukose um die Substratoxidation in der Zelle konkurrieren [SHULMAN, 2000].

Randle et al., hoben bereits 1963 die Fähigkeit der Herz- und Skelettmuskulatur hervor, je nach Verfügbarkeit zwischen Kohlenhydraten und Fett als Ausgangssubstrat für die Bildung des Energieträgers ATP zu alternieren. Ein verstärkter Abbau endogener Triglyzeride bzw. eine vermehrte Bereitstellung exogener Lipide begünstigt die Verwendung von FFS als oxidativen Brennstoff im Muskel, wobei gleichzeitig der

Einsatz von Glukose blockiert wird. Die Kontrolle dieses Zyklus wird durch Insulin modifiziert: Es hemmt die Freisetzung von Fettsäuren und erhöht die Veresterung FFS im Fettgewebe und in der Muskulatur. Gleichzeitig fördert Insulin den Einsatz von Glukose, indem es die Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe erhöht [RANDLE et al., zit. nach SUGDEN 2007, S. 810].

4.2.1.2 Adipozytengröße und Insulinresistenz

Als weitere mögliche Ursache der IR, wird das Vorliegen vergrößerter subkutaner Fettzellen diskutiert. Analysen zeigten, dass diese mit einem verminderten insulinvermittelten Glukoseabbau assoziiert sind [KOSKA et al., 2008]. Sowohl Querschnittstudien als auch prospektive Untersuchungen bestätigen die Theorie, dass eine Größenzunahme der subkutanen, abdominalen Adipozyten mit Hyperinsulinämie, einer IGT und IR assoziiert ist. So hatten Personen mit gestörter Glukoseverwertung um bis zu 19% größere Adipozyten, als jene mit normaler Glukoseverwertung. Diese inverse Beziehung zwischen mittlerer Fettzellengröße und Insulinsensitivität bleibt auch nach Adjustierung um den Körperfettgehalt bestehen und erweist sich als unabhängige Variable, die additiv zur Prognose von DM II herangezogen werden kann [WEYER et al., 2000].

Erhöhte Fettgewebmassen (Adipositas) sind mit verminderten Adiponektin-Leveln und einer erhöhten Produktion an Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) assoziiert. Die beiden letztgenannten Zytokine unterdrücken die Genexpression des anti-inflammatorischen Adipozytokins Adiponektin. Der Zusammenhang zwischen dem Adiponektinlevel und der Fettgewebsmasse war stärker negativ assoziiert bei erhöhtem viszeralen als bei subkutanem Fett. Adiponektin korreliert invers mit IR, gestörter Glukosetoleranz, Dyslipidämie und Arteriosklerose [ESTEVE et al., 2009].

Petersen et al. konnten in ihren Ermittlungen jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Lipolyserate oder den Plasmakonzentrationen von Adiponektin, IL-6 bzw. dem TNF- α feststellen. Der Anstieg des intramyozellulären Lipidgehaltes scheint auf einer Dysfunktion der Mitochondrien zu basieren, den die Forscher der beobachteten 30%igen Reduktion der mitochondrialen Phosphorylierungsvorgänge zuschreiben [PETERSEN et al., 2004].

4.2.2 Atherogene Dyslipidämie

Der IDF-Konsensus nennt in seiner Definition des MetSyn eine Reihe von Parametern, die zur ergänzenden Diagnose herangezogen werden sollten. Darunter eine Kombination von erhöhten TG und vermindertem HDL-Cholesterin in Verbindung mit erhöhtem Apolipoprotein B (ApoB) und small-dense LDL [ALBERTI, 2006], welche als

unabhängige Kenngrößen der Arteriosklerose gelten und im Allgemeinen bei Personen mit DM II und/oder dem MetSyn beobachtet wurden [BRUNZELL und AYYOBI, 2003]. Die Kombination aus erhöhten TG-reichen Lipoproteinen (z.B. VLDL) und dadurch höherem Gesamtcholesterin, erniedrigter HDL-Konzentration, erhöhter LDL-Partikelanzahl (trotz unveränderter Plasmakonzentration) und vermehrtem Auftreten sogenannter small-dense LDL in Kombination mit erhöhtem ApoB, wird als atherogene Dyslipidämie bezeichnet [SCHWANDT und PARHOFER, 2006].

Die Größe der LDL wird gerne zusätzlich zur Charakterisierung einer Dyslipidämie herangezogen. Kleinere LDL-Partikel sind mit Adipositas sowie mit höheren Risiken für das MetSyn, DM II und Arteriosklerose assoziiert. So zeigte sich in einer Untersuchung an 6-14 jährigen Schulkindern, dass jene mit Übergewicht höhere Plasma-TG-Werte, niedrigere HDL-Konzentrationen und eine geringere HDL-Partikelgröße aufwiesen als die normalgewichtigen Mitschüler. Auch wenn sich in der Gesamt-Fruktoseaufnahme keine signifikanten Unterschiede zeigten, so wurde in der Analyse doch deutlich, übergewichtige Kinder nahmen Fruktose hauptsächlich über gesüßte Getränke und Süßigkeiten auf. Der Effekt einzelner Ernährungsfaktoren (Nährstoffe) auf die Partikelgröße des LDL-Cholesterins zeigte, nur die Fruktose-Gesamtaufnahme und der Fruktosekonsum in g/1000 kcal waren signifikante Indikatoren zur Prognose der LDL-Partikelgröße. Während die Fruktoseaufnahme invers mit der Größe der LDL-Partikel korrelierte, zeigte sich bei den Kindern kein Zusammenhang zu Adipositas – dies deutet darauf hin, einer der frühesten metabolischen Effekte der Fruktose ist eine Modulation der LDL-Partikelgröße. Die geringere Partikelgröße bei übergewichtigen Kindern könnte auf eine frühe, subtile Verschiebung in Richtung der small, dense LDL, wie sie bei adipösen Erwachsenen mit Dyslipidämie gefunden werden, hindeuten [AEBERLI et al., 2007].

Das MetSyn ist bei unter koronarer Herzkrankheit leidenden Menschen besonders stark verbreitet und führt zu einem beschleunigten Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen. Diese Entwicklung ist jedoch nicht auf das MetSyn an sich zurückzuführen, sondern vielmehr auf einzelne Komponenten des MetSyn, wie erhöhte BMI-Werte (> 30) und Hypertriglyzeridämie.

Auch unabhängig vom MetSyn, prognostiziert das Vorliegen einer Hypertriglyzeridämie kardiovaskuläre Ereignisse. Diese Erkenntnis macht den Nüchtern-TG-Wert zu einem etablierten Risikofaktor für Krankheiten, die das Herz- und Gefäßsystem betreffen [BAYTURAN et al., 2010].

Das kardiovaskuläre Risiko lässt sich durch klinische Messungen der Apolipoprotein-Konzentrationen im Plasma besser beurteilen, als durch Messung der herkömmlichen Marker wie Gesamtcholesterin oder LDL-Cholesterin. Apolipoproteine sind multifunktionale Lipoprotein-Bestandteile, die für den Aufbau und die Erhaltung der Lipoprotein-Strukturen sorgen. Des Weiteren regeln sie den Stoffwechsel der Lipoproteine, indem sie die Bindung an Membranrezeptoren steuern und die Aktivität bestimmter Enzyme beeinflussen [DOMINICZAK und CASLAKE, 2011].

Ein Anstieg der Plasma-Apolipoprotein-Konzentrationen spiegelt somit den Gesamtgehalt potentiell atherogener Lipoproteine wider [SWARBRICK et al., 2008].

4.3 Einfluss der Fruktose auf Plasmalipide und Fettstoffwechsel in der Leber

Wie bereits besprochen, kommt es durch die überschüssige Aufnahme von Fruktose zu einer begünstigten Entwicklung von Hypertriglyzeridämie und Fettleber [BASCIANO et al., 2005], was vor allem im Vergleich zu Glukose beobachtet werden konnte [ZAVARONI et al., 1982].

Der Beitrag der DNL zur Entstehung einer fruktoseinduzierten Hypertriglyzeridämie mag zwar gering sein, aber die Folgen auf die veränderte Verteilung von freien und veresterten Fettsäuren können beträchtlich sein [CHONG et al., 2007].

4.3.1 Hypertriglyzeridämie als Folge übermäßigen Fruktosekonsums

Umfangreiche Belege unterstützen die Aussage, dass Fruktose in hohen Dosen, die lipogenetischen Stoffwechselwege hoch reguliert, was zu einem Anstieg der hepatischen TG-Synthese führt [BASCIANO et al., 2005].

Innerhalb von 4 Wochen führte eine moderatere Fruktose-Supplementierung (1,5 g/kg KG/d) zu signifikanten Anstiegen der Nüchtern-TG- und VLDL-Konzentrationen (Hypertriglyzeridämie) im Plasma [LÊ et al., 2006] und auch die Gabe geringerer Fruktosemengen (0,75 g/kg KG) führte zu signifikanten Anstiegen der VLDL- und TG-Konzentrationen im Vergleich zur selben Menge an Glukose. Die Messung des Atemgasverhältnisses zeigte bei Fruktoseaufnahme einen größeren Anteil an Zuckerkohlenstoff in der Atemluft und einen höheren respiratorischen Quotienten als nach Glukosekonsum [CHONG et al., 2007]. Dies bedeutet, dass der Körper zur Energiegewinnung bei Fruktose einen größeren Anteil Kohlenhydrate verbraucht (und damit weniger Fett als Brennstoff zur Energiegewinnung heranzieht), als bei Aufnahme von Glukose [DÖRR, 2011].

Die meisten Auswirkungen der Fruktose auf den Stoffwechsel sind auf ihre schnelle Umsetzung in der Leber, durch Umgehung des regulatorischen

(geschwindigkeitsbestimmenden) Schrittes der Phosphofruktokinase in der Glykolyse, zurückzuführen. Dies hat weitreichende Konsequenzen auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel. Zu den Folgen zählen sofortige Anstiege der hepatischen Pyruvat- und Laktatproduktion sowie eine Verschiebung der Balance von Oxidation zu Veresterung FFS, mit dem Resultat einer gesteigerten Lipogenese und vermehrter Sekretion von VLDL. Diese Effekte können durch eine langfristige Aufnahme von Fruktose verstärkt werden und rufen IGT, Hypertriglyzeridämie und Hyperinsulinämie hervor [MAYES, 1993].

Der fruktoseinduzierte Anstieg der postprandialen TG-Konzentrationen ist vermutlich auf einen verminderten Abbau (TG-Clearance im Fettgewebe) und eine gesteigerte VLDL-Sekretion der Leber zurückzuführen. Wie bereits erwähnt könnte die Ursache hierfür in der gesteigerten DNL und in der verminderten Aktivität der LPL liegen, die bei Personen mit Fruktoseaufnahme im Vergleich zu Glukose konsumierenden Personen beobachtet werden konnten [STANHOPE und HAVEL, 2010]. Die wasserlösliche LPL dient der Freisetzung von Fettsäuren (FFS) aus ihrem Transportvehikel (Lipoproteine) durch hydrolytische Aufspaltung von Fetten (TG) aus Lipoproteinen (VLDL) [CHATTERJEE und SPARKS, 2011].

Die fruktosevermittelte Senkung der LPL-Aktivität infolge verminderter Insulinabgabe führt zu einer geringeren Freisetzung FFS aus den VLDL und damit zu einer erhöhten VLDL-Konzentration und einer geringeren FFS-Konzentration im Blut. Die gesenkte Aktivierung der LPL im Fettgewebe führt zu einer Störung der TG-Clearance, da sich gezeigt hat, dass die Affinität der LPL für die Hydrolyse von VLDL sinkt, wenn ihre Aktivität eingeschränkt ist [CHONG et al., 2007].

Störungen der HDL-Zusammensetzung können ebenfalls zu einer Hemmung der Aktivität der LPL beitragen [CHATTERJEE und SPARKS, 2011].

Zusammengefasst lässt sich die lipogenetische Wirkung der Fruktose auf einen verminderten TG-Abbau, eine gesteigerte Veresterung FFS und vermehrte Aktivierung der DNL sowie auf eine Hemmung der LPL-Aktivität zurückführen. Aufgrund dieser Einflüsse steigen die VLDL- und TG-Konzentration und sinkt der Anteil FFS im Blut nach Aufnahme hoher Dosen an Fruktose.

Tatsächlich belegen zahlreiche Studien – sowohl an Tieren als auch am Menschen – den Anstieg der Nüchtern-TG-Werte nach Aufnahme hoher Dosen (z.B. 60 En%) aber auch nach Gabe von sogenannten moderaten Dosen (1,5 g/kg KG/d). Ob es sich bei dieser Dosierung tatsächlich um moderate Mengen handelt, ist fraglich (berechnet man die Dosis für eine 70 kg schwere Person, so erhält man etwa 100g Fruktose/d). Des Weiteren spielen die Auswahl der Kontroll-Diät, das Alter und das Geschlecht der

ProbandInnen sowie die Dauer der Behandlung eine wesentliche Rolle in der Beurteilung der tatsächlichen lipogenetischen Wirkung der Fruktose.

4.3.2 Postprandiale TG und Nüchtern-TG

Wie sich gezeigt hat, weist die Beurteilung der Hypertriglyzeridämie-begünstigenden Wirkung der Fruktose einige Schwierigkeiten auf.

Zum einen stellt sich die Frage, ob postprandiale TG-Werte (PPTG) oder Nüchtern-TG-Werte (NTG) als geeignete Marker herangezogen werden können.

Während man bei postprandialen Messungen den TG-Anstieg innerhalb einiger Stunden nach Fruktosekonsum verwendet, werden Nüchternwerte über einen längeren Zeitraum untersucht.

Es hat sich herausgestellt, dass die Aufnahme von < 50 g Fruktose/d keine Auswirkungen auf die PPTG hat. Bei dieser Menge wurden sogar positive Effekte beobachtet, etwa eine Verbesserung des Dysglykämie markers HbA_{1c}. Erst ab 50 g/d konnten signifikante Anstiege der PPTG im Vergleich zu andern Kohlenhydraten festgestellt werden.

Im Vergleich dazu konnte bei Messung der NTG erst bei Aufnahme von > 100g Fruktose/d signifikante TG-Anstiege gemessen werden. Unterhalb dieses Wertes konnte kein evidenter Anstieg der NTG ermittelt werden, die Effekte hängen jedoch stark von der angewandten Kontrolle ab:

Während die Aufnahme von Fruktose im Vergleich zu Stärke oder Glukose signifikante NTG-Anstiege ergab, war das Ergebnis mit Saccharose als Kontrolle nicht evident [LIVESEY und TAYLOR, 2008].

Bei einem Fruktosekonsum von 50 – 100 g/d sprechen die Autoren von einer hohen Aufnahme, während andere Forscher diese Mengen als moderat einstufen (siehe oben). In diesem Bereich schwanken die Ergebnisse der Studien, je nach Studiendesign, was die tatsächliche Bewertung erschwert. Sicher scheint jedenfalls, dass die Aufnahme von unter 50 g/d keinen negativen Effekt auf das TG-Profil beim Menschen hat.

4.3.3 Freie Fettsäuren als ätiologischer Faktor der Hypertriglyzeridämie

Eine Diät mit hochdosierter Fruktosegabe (high fructose diet, HFrD - der Zusatz an Fruktose entsprach etwa der Menge von 4 Litern eines kalorisch gesüßten Getränkes) führte in einer Humanuntersuchung zu einer signifikanten Steigerung der Nüchtern-TG und zu jeweils 20%iger Senkung der FFS-Konzentration und der Gesamt-Lipidoxidation (gemessen durch indirekte Kalorimetrie und Produktion von markiertem

$^{13}\text{CO}_2$). Mentaler Stress (verursacht durch einen psychischen Belastungstest) stumpfte die Abgabe FFS ins Plasma zusätzlich ab.

Die verminderte Konzentration und die gehemmte Freisetzung FFS bei mentalem Stress in der Periode der HFrD, deuten auf eine Hemmung der Lipolyse im Fettgewebe hin. Unter diesen Umständen scheint es unwahrscheinlich, dass die durch die HFrD induzierte Hypertriglyzeridämie das Ergebnis hepatischer Rückveresterungsvorgänge der FFS ist. Vielmehr scheint der erhöhte TG-Spiegel eine Folge der durch Fruktose stimulierten DNL zu sein.

Zusätzlich wurde eine erhöhte Laktatkonzentration gemessen, die zu einer verstärkten Laktatnutzung und damit einer Hemmung der Lipolyse beitragen kann.

Die Hemmung der Lipolyse dürfte daher sowohl für die verminderte Lipid-Gesamtoxidation als auch für die gesenkten FFS-Konzentrationen im Plasma verantwortlich sein; Letztere gelten als Hauptdeterminanten für diesen Prozess [ABDEL-SAYED et al., 2008].

Nicht alle Untersuchungen ergaben einen Anstieg der NTG nach Fruktosekonsum: So etwa eine 10-wöchige Studie, bei der den ProbandInnen 25 En% in Form von Fruktose oder Glukose verabreicht wurden. Es zeigte sich bei der Glukosegruppe ein 10%iger Anstieg der Nüchter-TG im Plasma im Vergleich zur Fruktosegruppe. Generell waren die Plasmalipid- und Lipoproteinkonzentrationen während des Fruktosekonsums deutlich erhöht, bei Glukose dagegen blieben sie unverändert. Neben einem Anstieg der hepatischen DNL, waren folgende Marker eines veränderten Fettstoffwechsels während der Fruktoseaufnahme – nicht aber bei Glukosekonsum – signifikant höher: Nüchtern-ApoB, postprandiale Remnant-ähnliche Partikel (remnant-like particle-triglycerides), LDL und oxidiertes LDL. Obwohl beide Gruppen ähnliche Gewichtszunahmen während der Intervention zeigten, konnte nur bei (adipösen) FruktoseprobandInnen signifikante Zunahmen an viszeralem Fettgewebe gemessen werden. Diese Daten deuten darauf hin, dass diätetische Fruktose vor allem die DNL erhöht, die Insulinsensitivität verringert und zu einem Anstieg der viszeralen Adipositas bei übergewichtigen Erwachsenen führt [STANHOPE et al., 2009].

4.4 Nichtalkoholische Fettleber als Folge übermäßigen Fruktosekonsums

Im Allgemeinen wird die nichtalkoholische Fettleber-Erkrankung (NAFL) mit dem MetSyn assoziiert [LIM et al., 2010]. Es gibt zwar nur wenige Studien die die Auswirkungen von Fruktose auf die Entwicklung einer NAFL untersuchen, diese deuten

jedoch auf eine positive Assoziation zwischen Fruktosekonsum und NAFL-Prävalenz hin [TAPPY und LÉ, 2010].

4.4.1 Nichtalkoholische Fettlebererkrankung – Definition

Fett-Ansammlungen in der Leber (hepatische Verfettung), die nicht durch übermäßigen Alkoholkonsum hervorgerufen werden, bezeichnet man als NAFL [SMITH und ADAMS, 2011]. Neben überschüssigen hepatischen Triglyzeridansammlungen ist die NAFL auch durch Entzündungen und Leberschäden gekennzeichnet [DONELLY et al., 2005]. In den industrialisierten Ländern liegt die Prävalenz bei etwa 30%; damit gilt die NAFL als häufigste Lebererkrankung weltweit. Die Pathogenese der NAFL-Erkrankung ist eng verknüpft mit IR und wird daher häufig bei Personen mit DM II oder abdominaler Adipositas gefunden. IR und übermäßige Adipositas sind mit erhöhter Lipidaufnahme in die Leber und gesteigerter hepatischer Lipogenese verbunden, was zu einer Begünstigung der TG-Einlagerung in der Leber führt. Auch Beeinträchtigungen in der Fettverwertung durch Störungen der mitochondrialen Oxidation und Lipidabgabe können zum hepatischen Lipid-Aufbau beitragen. Alterationen der Adipozytokine, Lipotoxizität durch gesättigte Fettsäuren und Fruktose werden ebenfalls mit hepatischen Schädigungen in Verbindung gebracht [SMITH und ADAMS, 2011].

Die NAFL ist die häufigste Lebererkrankung weltweit und wird durch zwei Schritte der Leberschädigung charakterisiert:

- 1) Intrahepatische Fettansammlungen (Hepatosteatose)
 - 2) Progression zur entzündlichen, nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH)
- [LIM et al., 2010].

4.4.2 Zusammenhang Fruktosekonsum und NAFL-Erkrankung

Während die Häufigkeit der NAFL in den letzten Jahrzehnten parallel zur Adipositas- und Diabetes-Prävalenz gestiegen ist, konnte auch ein signifikanter Anstieg des Fruktosekonsums in den industrialisierten Ländern festgestellt werden. Der erhöhte Verbrauch von HFCS - vor allem durch Konsum von Softdrinks - ist mit Komplikationen des IR-Syndroms verbunden und begünstigt darüber hinaus, durch den Fruktosestoffwechsel in der Leber, die DNL und eine Erschöpfung der ATP-Speicher. Die pathogenetischen Mechanismen, die zu einer NAFL-Erkrankung führen, könnten demnach mit übermäßigem Fruktosekonsum verbunden sein [OUYANG et al., 2008]. Die Entwicklung der NAFL beginnt bei der fruktoseinduzierten Steigerung der De Novo Lipogenese und führt zu TG-Ansammlung in der Leber, Hemmung der mitochondrialen Beta-Oxidation von Fettsäuren, Hyperglykämie und zur Förderung der IR in Muskel- und Leberzellen. In der weiteren Progression der NAFL-Erkrankung kommt es bedingt

durch die Instabilität des fünfgliedrigen Furanoserings der Fruktose, zu einer Förderung der Fruktosylierung von Proteinen [LIM, 2010]. Es handelt sich dabei um nicht-enzymatische Reaktionen zwischen Zucker und Eiweiß, die zur Bildung von Amadori-Verbindungen führen, welche in weiterer Folge zu sogenannten „advanced glycosylation endproducts“, (AGE) abgebaut werden [BÜTTNER, 1997] und zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) führen [LIM, 2010]. Oxidativer Stress, hervorgerufen durch ROS, gilt als wichtige Komponente in der Progression der NAFL [KOEK et al., 2011].

Neben dem hohen Zuckergehalt gesüßter Getränke enthalten diese häufig auch Zusätze wie den Lebensmittelfarbstoff Zuckercouleur, der aufgrund seines Herstellungsverfahrens reich an AGE ist [ZELBER-SAGI et al., 2011]. Diese toxischen, durch den stark reduzierenden Zucker Fruktose gebildeten Endprodukte, spielen eine wesentliche Rolle im Alterungsprozess, in der Entstehung vaskulärer und renaler Komplikationen bei DM II und in der Entwicklung von Arteriosklerose [GABY, 2005].

Wie in retrospektiven Ernährungserhebungen ermittelt wurde, konsumierten PatientInnen mit diagnostizierter NAFL die etwa 2- bis 3-fache Menge an Fruktose, verglichen mit gesunden Personen ohne NAFL [OUYANG et al., 2008]. Während die Fruktoseaufnahme bei PatientInnen ohne NAFL bei durchschnittlich 45 g/d lag, konsumierten NAFL-PatientInnen etwa 90 g/d. Auch der Konsum gesüßter Getränke war bei NAFL-Erkrankten höher, als bei Gesunden. Der Verbrauch an gesüßten Getränken erwies sich als geeignetste Variable, um intrahepatische Fettgehalte (anhand von Ultraschalluntersuchungen) zu prognostizieren [TAPPY und LÊ, 2010].

Aber nicht nur ernährungsbedingte Ursachen tragen zur Entstehung der NAFL bei, sondern auch genetische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen. So zeigten gesunde Nachkommen von PatientInnen mit DM II nach einwöchiger Aufnahme hoch dosierter Fruktose (HFrD) signifikant höhere intrahepatische Fetteinlagerungen, Triglyzeridspiegel und eine signifikant niedrigere Insulinsensitivität (ermittelt mit hyperinsulinämischer, euglykmischer Clamp), als KontrollprobandInnen einer isokalorischen Diät ohne Fruktose. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Personen mit Diabetes in der Familie anfälliger für die Entwicklung einer Dyslipidämie sind, wenn sie durch hohe Fruktoseaufnahme (entsprechend 35 En%) provoziert werden [LÊ et al., 2009]. Tatsächlich zeigten Magnetresonanzmessungen bei Typ II-DiabetikerInnen deutlich höhere intra-abdominale und hepatische Fetteinlagerungen als bei nichtdiabetischen Personen [KOTRONEN et al., 2008]. Eine Querschnittstudie an über 420 NAFL-PatientInnen zeigte, ein Anstieg im Fruktosekonsum ist mit Hypertriglyzeridämie, vermindertem HDL-Cholesterin, reduzierter

Serumglukosekonzentration und Hyperurikämie assoziiert. Nach Adjustierung (Bereinigung) für Alter, Geschlecht, BMI und Gesamtkalorienaufnahme, war ein erhöhter Fruktosekonsum mit geringerer Leberverfettung aber einem höheren Fibrosegrad assoziiert [ABDELMALEK, 2010].

Trotz des widersprüchlichen Ergebnisses in Bezug auf den Grad der Leberverfettung konnte auch hier deutlich gemacht werden, dass ein erhöhter Fruktosekonsum mit metabolischen Störungen assoziiert ist - etwa vermindertes HDL-Cholesterin und gesteigerter Harnsäurespiegel - die typischerweise bei IR auftreten. Die Resultate lassen daher vermuten, dass die habituelle Aufnahme größerer Mengen Fruchtzucker die Schädigung der Leber fördert, was sich in der verstärkt fibrogenen Progression bei älteren Erwachsenen äußert [ABDELMALEK, 2010].

Zu den Höchstkonsumenten von mit Fruktose gesüßten Getränken zählt vor allem die junge Bevölkerung, welche daher eine deutliche Verringerung fruktosehaltiger Lebensmittel in Betracht ziehen sollte. Diese würde in weiterer Folge auch zu einer niedrigeren Gesamt-Kalorienaufnahme führen und somit die hepatische DNL langkettiger Fettsäuren einschränken [ANANIA, 2011].

4.4.3 Auswirkungen übermäßigen Fruktosekonsums auf den hepatischen Lipidmetabolismus

Leberstoffwechsel

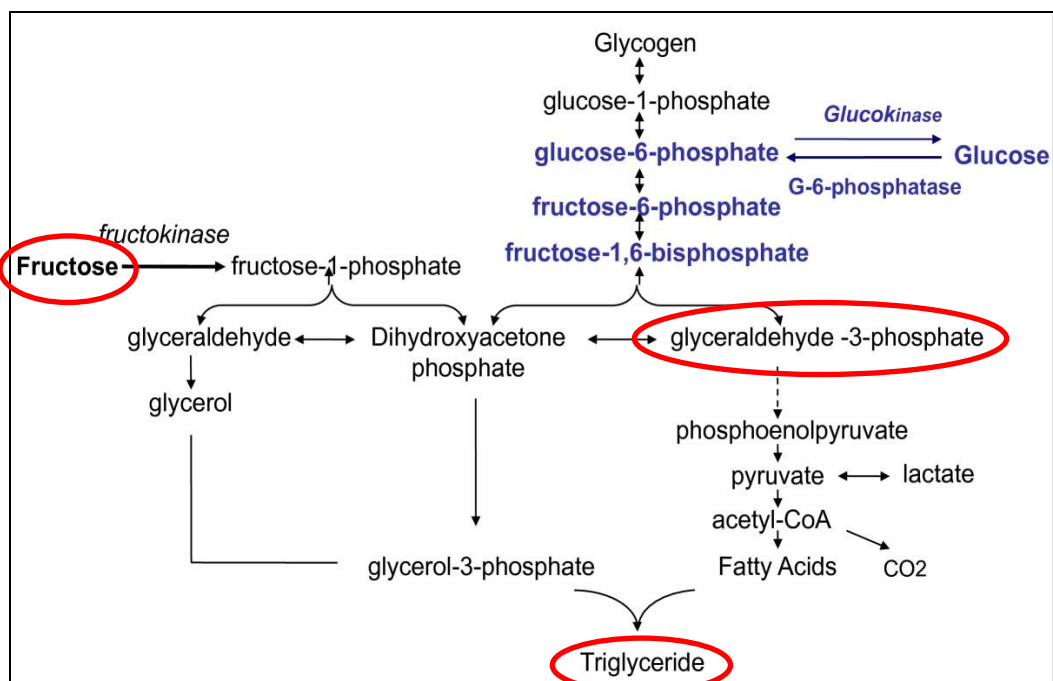


Abb. 15: modifiziert entnommen aus Rizkalla [2010]

Die im Fruktosemetabolismus entstehenden Substrate und die fehlende Regulierung durch Rückkoppelungsmechanismen können dazu führen, dass große Mengen TG anfallen, welche eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Hypertriglyzeridämie und Fettleber spielen (Abb. 15) [RIZKALLA, 2010]. Die genaue Aufteilung der Fruktose-stämmigen Kohlenstoffe auf die Endprodukte hängt vom individuellen endokrinen Status und dem Ernährungszustand ab [RIZKALLA nach VAN DEN BERGHE, 1978].

Welchen Einfluss der Stoffwechsel des Fettgewebes auf die Entwicklung von DM II, Adipositas, das MetSyn und damit indirekt auch auf die Progression der NAFL, hat, wird am Beispiel des Adipozytokins Adiponektin deutlich.

4.4.4 Adiponektin

Adiponektin wird von den Zellen des Fettgewebes freigesetzt und bewirkt einerseits eine Verbesserung der Insulinsensitivität sowie erhöhte Fettsäure-Oxidationsraten in Muskulatur und Leber, zum anderen wirkt es entzündlichen Vorgängen entgegen [YOON, 2006].

Es liegen Vermutungen vor, dass Vergrößerungen der subkutanen, abdominalen Fettzellen (man spricht von hypertropher Adipositas) zu einer verminderten Produktion und Sekretion des insulinsensitivierenden Hormons Adiponektin führen. Möglicherweise sezernieren hypertrophe Adipozyten im Vergleich zu kleinen, neu-differenzierten Fettzellen, geringere Mengen Adiponektin. Personen mit Lipodystrophie (Stoffwechselbeeinträchtigung im Fettgewebe, mit Störung der Fettverteilung, [GRÜTZDIEK und MAUSS, 2004]) oder Adipositas weisen tatsächlich verminderte Adiponektin-Konzentrationen im Blut auf [KOSKA et al., 2008].

Neben der Assoziation zwischen verminderten Adiponektinkonzentrationen bei erhöhten Fettgewebmassen konnte eine reduzierte Genexpression sowie Zirkulation dieses Hormons bei Personen mit DM II gegenüber nichtdiabetischen Individuen festgestellt werden [ESTEVE et al., 2009].

Umgekehrt wird vermutet, dass die Erweiterung der subkutanen Fettzellen ein Zeichen ist, für eine verminderte Kapazität des Fettgewebes Adiponektin zu bilden. Dies wiederum führt zu einer Anhäufung viszeralen Fettgewebes und zu Fettakkumulierungen in Muskeln und Leber mit den Folgen einer verschlechterten Insulinwirkung und Glukosetoleranz.

Periphere und hepatische IR können infolge verminderten Adiponektin-Levels sowie hypertropher und viszeraler Adipositas auf einen Anstieg des Leberfettgehaltes zurückgeführt werden. Erniedrigte Adiponektin-Level, und hepatische Fettakkumulierung sind mit IR assoziiert [KOSKA et al., 2008].

Adiponektin erhöht die Insulinsensitivität möglicherweise durch eine Reduktion der Zirkulation FFS und durch Senkung der TG in Muskel- und Leberzellen, hervorgerufen durch einen Anstieg der Lipidoxidation [HAVEL, 2002]. Ein verminderter Adiponektin-Spiegel führt daher zu einer Senkung der Beta-Oxidation in Muskel- und Leberzellen, was den gesteigerten intrahepatischen Lipidgehalt bei gleichzeitigem Vorliegen erhöhter subkutaner Fettmassen und IR erklären könnte [KOSKA et al., 2008].

Die verminderte Adiponektin-Produktion und damit seine verringerte Zirkulation im Blut ist jedoch auch unabhängig vom Vorliegen von Adipositas mit IR assoziiert [ELLIOTT et al., 2002].

Interessant in diesem Zusammenhang ist die inverse Beziehung zwischen Adiponektin und Leptin: Mit steigendem Leptinspiegel (wie er bei erhöhten Körperfettgehalt und vergrößerten Adipozyten zu finden ist) sinkt die Adiponektin-Konzentration [YAMAJI et al., 2010].

Neben einer Verbesserung der hepatischen und peripheren Insulinsensitivität durch Adiponektin, gilt das Hormon auch als anti-inflammatorisch und protektiv in der Entwicklung entzündlicher Lebererkrankungen und Fibrose. PatientInnenen mit NAFL weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen niedrigere Adiponektin-Spiegel auf [TSOCHATZIS et al., 2009].

4.4.5 Rolle der Kohlenhydrate und Zusammenhang zwischen NAFL und Adipositas

Zu den wesentlichen Risikofaktoren der NAFL zählen Übergewicht und Adipositas. Bis zu 90 % der Adipösen und nahezu die Hälfte aller Diabetiker leiden an Leberverfettung. Dieser Trend ist auch bei Kindern deutlich, wo sich eine Steigerung der NAFL-Häufigkeit um das 7- bis 13-fache bei Übergewichtigen im Vergleich zu Normalgewichtigen zeigt [BELLENTANI et al., 2010].

Es gibt Hinweise, dass eine Ernährung reich an Kohlenhydraten, die Entwicklung von NAFL begünstigt, indem sie entzündliche Reaktionen im Körper in Gang setzen, die zu Fettleber führen können [SOLGA et al., 2004]. Umgekehrt führte das Einhalten einer sechsmonatigen ketogenen Diät (low-carbohydrate-Diät) zu einer signifikanten Senkung des Körpergewichts und zu histologischen Verbesserungen an der Leber bei Personen mit Adipositas und NAFL [TENDLER et al., 2007].

Sowohl Ratten als auch Menschen entwickeln nach Aufnahme großer Mengen Saccharose oder Fruktose Leberverfettungen, die auf die gesteigerte hepatische Triglyzeridsynthese zurückgeführt werden können [GABY, 2005].

Der simultane Anstieg von NAFL und Adipositas sowie DM II, geht auch mit parallel steigender Aufnahme von Fruktose, namentlich aus gesüßten Getränken, einher. Aufgrund des von Glukose verschiedenen Metabolismus in der Leber, welcher bei Fruktose die DNL (TG-Synthese) favorisiert und zu ATP-Erschöpfung (Harnsäurebildung) führt, wird vermutet, dass Fruktose die Entwicklung der NAFL-Erkrankung begünstigt [OUYANG et al., 2008].

In einer viermonatigen Untersuchung an Ratten zeigte sowohl die chronische Aufnahme von 60 En% Saccharose, als auch die Aufnahme einer Kombination von je 30 En% Glukose und Fruktose hepatische Veränderungen wie gesteigerte TG-Akkumulierung und Fettleber. Neben frühen Merkmalen des MetSyn zeigten sich auch erhöhte Harnsäurewerte [SÁNCHEZ-LOZADA et al., 2010], welche als unabhängiger Risikofaktor in der Entstehung der NAFL eine Rolle spielen [LI et al., 2009].

Ein Vergleich der prozentuellen Häufigkeit von NAFL zwischen Normalgewichtigen ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) und Adipösen ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) zeigte: Die höchste Serum-Harnsäurekonzentration war mit der höchsten NAFL-Inzidenzrate assoziiert [LEE et al., 2010].

Noch deutlicher stellt sich dieser Zusammenhang bei übergewichtigen Personen dar, wie folgende Grafik (Abb. 16) veranschaulicht:

Inzidenzvergleich der NAFL zwischen Normalgewichtigen und Adipösen nach Quartile des Harnsäurespiegels:

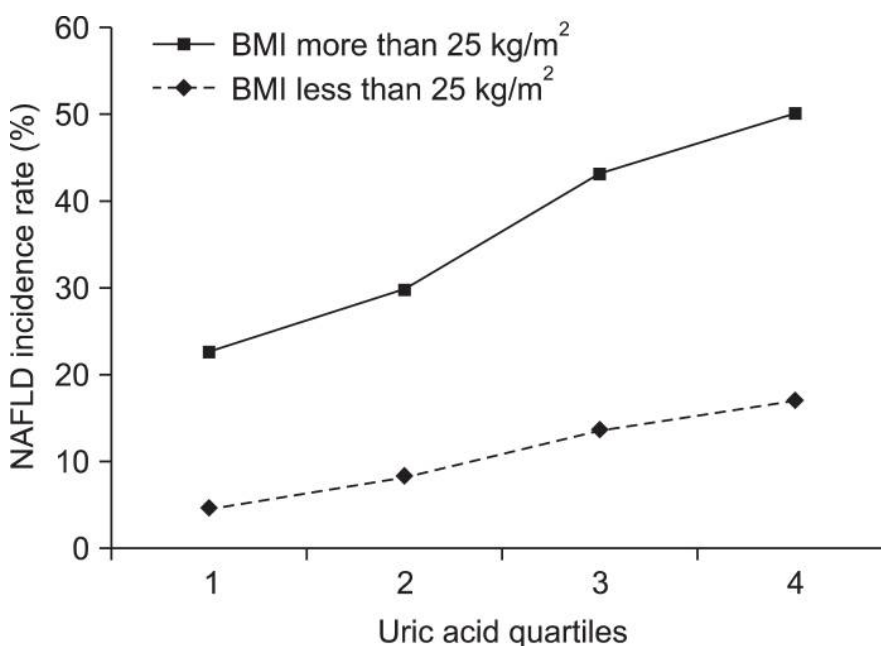


Abb. 16: entnommen aus Lee et al. [2010]

Während Harnsäurewerte unter 3,9 mg/dl einen prozentuellen Anstieg der NAFL-Inzidenz von 5,6 % zur Folge hatten, zeigte sich bei Ausgangswerten von 5,9 – 12,6 mg/dl eine NAFL-Neuerkrankungshäufigkeit von nahezu 21 % [LEE et al., 2010].

Der Harnsäurewert scheint somit ein geeigneter Prädiktor in der Entwicklung einer NAFL zu sein. Anders stellt sich der Faktor Adipositas dar:

Der Grad des Übergewichts ist nach den Ergebnissen einer Untersuchung an mehr als 330 Übergewichtigen/Adipösen nicht mit dem Grad der Entwicklung der NAFL-Erkrankung assoziiert. Andere Faktoren wiederum unterschieden sich je Krankheitsstadium: So waren bei Personen mit NASH sowohl die TG- als auch die Cholesterinwerte deutlich höher, als bei ProbandInnen mit NAFL. Allen gemeinsam war das Vorliegen von IR und/oder DM II [KRUGER et al., 2010].

5 Fructose und Bluthochdruck

Bluthochdruck (BHD, Hypertonie) gilt als die häufigste chronische Erkrankung in den westlichen Ländern. Während die Prävalenz in den Vereinigten Staaten zur Wende des 20. Jahrhunderts noch bei etwa 5-10% der erwachsenen Population lag, sind heute mehr als 31% der erwachsenen Bevölkerung betroffen [JALAL et al., 2010].

Die Zahl der Erwachsenen, die bis zum Jahr 2025 an BHD erkrankt sein werden, wird auf rund 1,56 Mrd. ansteigen; entsprechend einer Prävalenz von etwa 60%.

Die Häufigkeit für BHD in der Weltbevölkerung variiert sehr stark. In ländlichen Gegenden Indiens liegt die Prävalenz bei durchschnittlich 5,1%, Polen mit rund 70,7% weist die höchste Rate auf [KEARNEY et al., 2005]. Auch immer mehr Jugendliche sind von BHD betroffen. Dies hat gravierende Auswirkungen in Anbetracht der Tatsache, dass BHD der Hauptrisikofaktor für KHK, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und chronische Nierenerkrankungen ist [JALAL et al., 2010]. Die steigende Prävalenz kardioresnaler Erkrankungen wird charakterisiert durch wachsende Raten an DM II, Nierenerkrankungen, dem MetSyn, BHD und Adipositas [JOHNSON et al., 2007].

Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen ist ein weltweites Problem und hat erheblichen Einfluss auf die Entwicklung des MetSyn, früher Arteriosklerose, Dyslipidämie, DM II und BHD [HALPERN et al., 2010].

Vergleicht man das BHD-Risiko übergewichtiger Männer und Frauen ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) mit Normalgewichtigen, zeigt sich eine 1,3- bzw. 1,4-fache Steigerung gegenüber Normalgewichtigen. Der Zusammenhang zwischen BHD und Übergewicht gilt als gesichert [BIESALSKI et al., 2010].

Während Bewegungsarmut und übermäßige Kalorienaufnahme sehr wahrscheinliche Ursachen der steigenden Adipositas-Epidemie sind ist es wichtig, auch andere ursächliche Mechanismen zu berücksichtigen. Schön seit längerer Zeit wird vermutet, dass Zucker – respektive Fruchtzucker – eine entscheidende Rolle in der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen spielt [JOHNSON et al., 2007].

Der Zusammenhang zwischen Fructose und steigendem BHD ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Experimentelle Studien an Tier und Mensch liefern unterschiedliche Ergebnisse mit verschiedenen Schlussfolgerungen. Diese Kontroversen könnten durch unterschiedlich starke vasopressorische (gefäßverengende) Reaktionen auf minimale Reize und durch verschiedene Reaktionen peripherer oder zentraler Gebiete auf Fructose erklärt werden [MADERO et al., 2010].

Studien an Tieren konnten eine deutliche Assoziation zwischen der Zuckeraufnahme und ihrer BD-steigernden Wirkung finden [BROWN et al., 2008]. Bereits die Aufnahme einer 8%igen Saccharoselösung über einen Zeitraum von fünf Wochen erhöht den BD durch Stimulierung der sympathischen Aktivität des ventromedialen Hypothalamus in Ratten [BUNANG et al., 1983]. In Tierversuchen ist eine Überfütterung mit einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) verbunden und es liegen Beweise vor, dass adrenerge Mechanismen, welche über Katecholamine wie Adrenalin wirken, kardiovaskuläre Komplikationen begünstigen [SCHERRER et al., 1994]. Adrenalin steigert Gefäßtonus, Herzfrequenz und BD, wirkt katabol und erhöht die Stressbereitschaft des Körpers [SPECKMANN und WITTKOWSKI, 2004].

Insbesondere Fruktose scheint eine schädliche Komponente zu sein, da nur durch eine fruktosereiche Diät, nicht aber durch glukosereiche Ernährung, eine Blutdrucksteigerung hervorgerufen wird, wie sich in Fütterungsversuchen an Hunden zeigte [BROWN et al., 2008].

Der fruktoseinduzierte Anstieg des BD könnte durch eine Erhöhung des kardialen Outputs ohne kompensatorische periphere Gefäßvasodilatation (Weitung der Blutgefäße) erklärt werden [RIZKALLA, 2010].

Die Gabe von 60g Fruktose (das entspricht etwa 800 ml eines Cola-Getränkes [VENTURA et al., 2010]) löste bei männlichen Probanden einen signifikanten Anstieg des diastolischen und systolischen BD aus und führte zu einer Steigerung der Herzfrequenz [BROWN et al., 2008]. Allerdings stehen die Ergebnisse dieser kurzfristigen Cross-over-Studie in Kontrast zu Langzeitstudien oder epidemiologische Untersuchungen [RIZKALLA, 2010]. Auswertungen der Nurse's Health Study konnte keine Assoziation zwischen der Aufnahme von Fruktose und dem Vorliegen von BHD finden [FORMAN et al., 2009]. Die Beweislage für die BD-steigernde Wirkung der Fruktose beim Menschen bleibt somit ungesichert [RIZKALLA, 2010], was auch durch aktuellere Untersuchungen bestätigt werden kann [HA et al., 2012]. Zur weiteren Aufklärung sind Langzeitstudien notwendig, die speziell die chronische Aufnahme von Fruktose in realistischen Mengen untersuchen und mit herkömmlichen Süßungsmitteln vergleichen.

Ha et al. [2012] konnten in ihrer Meta-Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen Fruktose und anderen Kohlenhydraten feststellen, was deren Auswirkung auf den mittleren BD betrifft.

5.1 Bluthochdruck

In diesem Kapitel wird auf die Definition, die Einteilung und die Häufigkeit von BHD sowie auf die damit verbundenen Komplikationen eingegangen.

5.1.1 Definition und Prävalenz

BHD ist eine arterielle Gefäßerkrankung, bei der es zu einer dauerhaften Erhöhung des systolischen und/oder diastolischen BD kommt. Die ursächlichen Faktoren des BHD führen über Anstiege des Plasmavolumens und/oder Gefäßtonus zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens (Schlagvolumen x Herzfrequenz) bzw. zu erhöhtem peripherem Widerstand [LEITZMANN et al., 2009].

Wendet man den Anfang des 20. Jahrhunderts festgelegten Grenzwert von 140/90 mmHg [JOHNSON et al., 2007] an, ergeben Berechnungen eine BHD-Prävalenz von 25 % in der Gesamtbevölkerung [JOHNSON et al., 2005]. Noch stärker ausgeprägt ist mit 30% der Bevölkerung, die Häufigkeit in den USA [FIELDS et al., 2004].

5.1.2 Einteilung und Ätiologie

Etwa 90 % der Hypertoniker leiden an einer sogenannten primären (auch: essentiellen) Hypertonie, deren organische Ursache nicht bekannt ist. Bei den restlichen 10 % der Betroffenen liegt eine sekundäre Hypertonie vor. Sie kann infolge einer organischen Erkrankung, wie etwa einer Verengung der Nierenarterien [ANONYMUS, 2011b] aber auch durch Medikamenteneinnahme oder durch das Vorliegen einer Schwangerschaft hervorgerufen werden [LEITZMANN et al., 2009].

Einteilung anhand von Krankheitsursachen - Überblick:

Primäre Hypertonie	Sekundäre Hypertonie
Ursache nicht genau bekannt	Renale Ursache (z.B. Nierentumor)
Multifaktoriell bedingt genetische und exogene oder endogene Faktoren (z.B. Störungen des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes oder des Renin-Angiotensin-Systems, Ernährungsfaktoren wie erhöhte Salz- und Alkoholaufnahme, Übergewicht, Hyperinsulinämie, psychosozialer Stress u.v.m.)	Endokrine Ursache (z.B. Cushing-Syndrom durch Hyperkortisolismus)
	Medikamentös bedingte Ursache
	Kardiovaskuläre Ursache
	Neurogen bedingte Ursache (z.B. Hirntumor)

Tab. 4: modifiziert nach Leitzmann et al. [2009]

5.1.3 Klassifikation

Erhöhter BD ist ein etablierter Risikofaktor für Herz-Kreislauf-erkrankungen, Schlaganfall, Nierenerkrankungen, Gesamtmortalität und verringerte Lebenserwartung [CHEN et al., 2010].

Unterteilung der BHD in verschiedene Kategorien und Klassifikation nach der Deutschen Hochdruckliga (DHL):

Einteilung	Oberer Wert („systolischer Wert“) gemessen in mm Hg	Unterer Wert („diastolischer Wert“) gemessen in mm Hg
Optimal	unter 120	unter 80
Normal	unter 130	unter 85
Hochnormal	130 bis 139	85 bis 89
Leichter Bluthochdruck	140 bis 159	90 bis 99
Mittelschwerer Bluthochdruck	160 bis 179	100 bis 109
Schwerer Bluthochdruck	180 oder mehr	110 oder mehr
„Isolierte systolische Hypertonie“ (alleiniger Bluthochdruck des oberen Wertes)	140 oder mehr	unter 90

Tab. 5: entnommen von Anonymus [2011b]

5.2 Pathogenetischer Mechanismus - Bluthochdruck

Die ätiologischen Faktoren, denen die Entwicklung des BHD unterliegt, wurden bereits in Kapitel 5.1.2 dargestellt. Die folgende Abbildung (Abb. 17) dient der Veranschaulichung:

Ätiologische Faktoren der Entwicklung von BHD

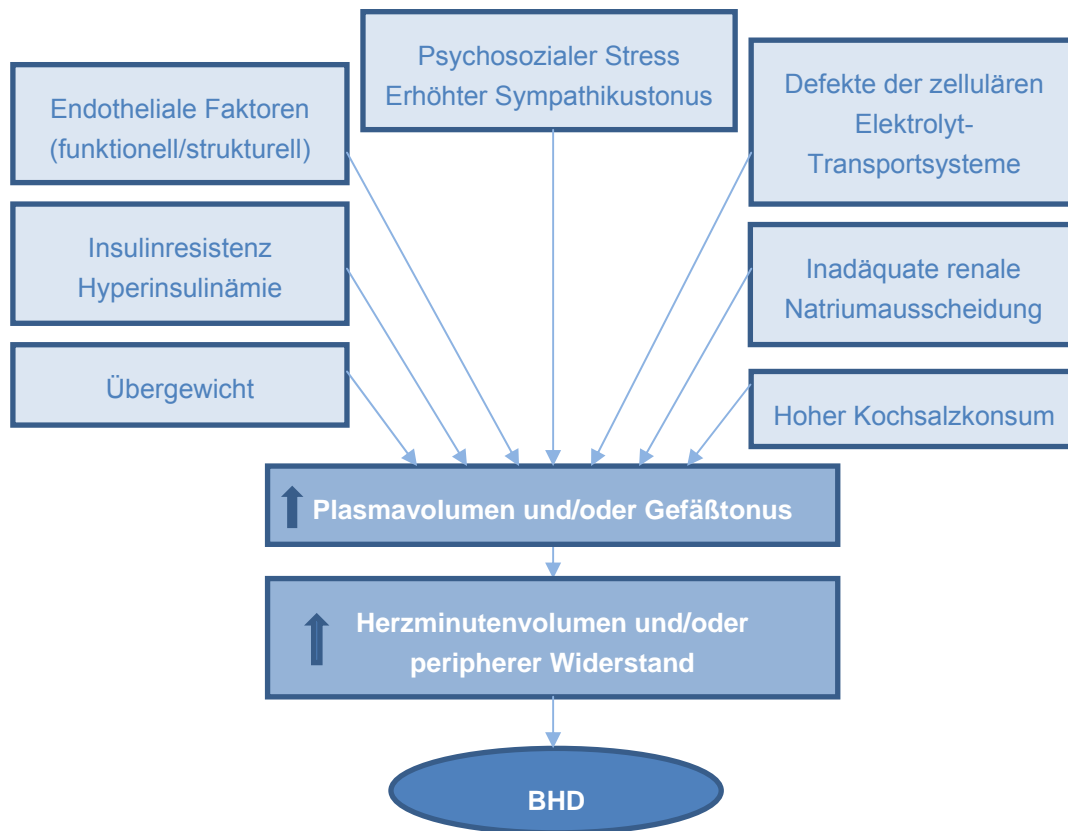


Abb. 17: modifiziert nach Leitzmann et al. [2009]

5.2.1 Psychosozialer Stress und erhöhter Sympathikustonus

Stress kann zu einer vorübergehenden Erhöhung des BD führen. Zahlreiche Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass akuter Stress weniger wahrscheinlich als Ursache von BHD infrage kommt. Vielmehr führt der Zustand chronischen Stresses aufgrund nicht-adaptiver Mechanismen des Körpers zu anhaltendem BHD [SPARRENBARGER et al., 2009]. Personen, die während stressreicher Aufgaben und in der Erholungsphase danach stärkere Anstiege des BD aufweisen, haben ein höheres Risiko, BHD zu entwickeln. Wiederholte Ereignisse kardiovaskulärer Reaktivität - wie ein Anstieg des BD oder der Herzfrequenz - können zu Gefäßveränderungen führen, die langfristig gesehen die BD-Regulation durch die Niere stören und zu einer Verschiebung des BD-Sollwertes nach oben führen [GASPARIN et al., 2009]. Neben einer verminderten endothelialen Stickstoffmonoxid-Bildung ist der akute BD-Anstieg der Aktivität des sympathischen Nervensystems zuzuschreiben [SCHWARTZ et al., 2003], da der Sympathikustonus durch psychosozialen Stress gesteigert wird [LEITZMANN et al., 2009].

Langfristige Veränderungen der BD-Regulation sind auf vaskuläre Veränderungen und endotheliale Dysfunktionen. Die vaskulären Veränderungen sind durch strukturelle

Umbildungen der Gefäße, wie eine Verringerung des Lumendurchmessers und eine Reduktion der Zahl der Mikrogefäße, gekennzeichnet. Durch diese Umstrukturierungen kommt es zu einem chronischen Anstieg des Widerstandes in den Blutgefäßen [SCHWARTZ et al., 2003].

5.2.2 Bluthochdruck durch Störungen des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes

An der Entwicklung von BHD sind mehrere pathophysiologische Komponenten beteiligt, darunter oxidativer Stress, Entzündungsvorgänge und unangemessene Aktivierungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Weitere Faktoren umfassen neben der bereits genannten Aktivierung des SNS, eine Beeinträchtigung der insulinvermittelten Vasodilatation und eine Störung der renalen Natriumausscheidung [MANRIQUE et al., 2009].

5.2.2.1 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das RAAS sorgt für eine Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes im Körper und hat somit einen wesentlichen Einfluss auf die Einstellung des BD. Ausgehend von einer verminderten Natriumkonzentration des Blutes kommt es zu einer Freisetzung des Gewebshormons Renin aus dem juxtaglomerulären Apparat der Nierenrinde. Dieses löst durch eine Reihe enzymatischer Spaltungsvorgänge die Aktivierung von Angiotensinogen zu Angiotensin II (Ang II) aus, welches vasokonstriktorisch wirkt und zu einer Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde führt. Die Aufgaben des Hormons Aldosteron liegt in einer Steigerung der Natriumresorption in der Niere, wodurch auch vermehrt Wasser („Lösungswasser des Natriums“) vor der Ausscheidung zurückgehalten wird; die Folgen sind ein Anstieg des Blutvolumens. Die Blutvolumenzunahme und die Vasokonstriktion führen zu einem Anstieg des BD [LICHTENSTERN, 2003; SPECKMANN und WITTKOWSKI, 2004].

Das RAAS interagiert mit dem SNS durch positive Feedback-Kontrolle. Diese Wechselwirkung zwischen dem RAAS und dem SNS scheint zumindest eine Teilverantwortung für die Entwicklung von BHD zu tragen [MANRIQUE et al., 2009].

Sowohl vermehrte Natrium/Wasser-Retention als auch ein erhöhter Plasma-Renin-Spiegel sind bei Personen mit BHD in Zusammenhang mit Niereninsuffizienz gut dokumentiert. Hypertoniker mit renalem (sekundär durch Nierenerkrankungen hervorgerufenem) Hypertonus im Endstadium, weisen abnorm hohe Renin- und Ang II-Konzentrationen auf, während normotensive Personen tendenziell niedrigere Plasmakonzentrationen dieser Hormone und auch ein geringeres Blutvolumen aufweisen [WEIDMANN et al., 1976].

5.2.2.2 Erhöhter Kochsalzkonsum

Im Rahmen der INTERSALT Studie, einer weltweit durchgeführten epidemiologischen Untersuchung von über 10.000 Männern und Frauen im Alter zwischen 20 und 59 Jahren [STAMPLER, 1997], konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Natriumausscheidung (als Maß für die Natriumaufnahme in Form von Natriumchlorid/Kochsalz) und der Höhe des BD festgestellt werden. Umgekehrt konnten klinische Studien belegen, dass die Reduktion der Salzzufuhr den BD dosisabhängig senken kann [LEITZMANN et al., 2009]. Allerdings reagiert nur etwa ein Drittel mit sinkendem BD auf Salzreduktion – man spricht von salzsensitiven Personen. Diese Salzsensitivität scheint in den Genen verankert und nicht Folge eines BHD zu sein [ANONYMUS, 2011c]. Die Salzsensitivität primärer Hypertoniker ist stark mit IR assoziiert. Eine Rolle in diesem Zusammenhang könnte daher neben einer Überaktivierung des SNS und einer verminderten Unterdrückung des RAAS, die Hyperinsulinämie spielen [YATABE et al., 2010].

5.2.3 Bluthochdruck und Insulinresistenz

Übergewicht in Verbindung mit mangelnder Körperbewegung sind die Hauptdeterminanten in der Entwicklung von IR und damit verbundener Hyperinsulinämie und Hyperglykämie (erhöhte Insulin- bzw. Blutzuckerspiegel) [BECKER et al., 2009].

Die Folgen einer Hyperinsulinämie sind gesteigerte Sympathikusaktivität, eine erhöhte tubuläre Natrium-Rückresorption und vermehrtes Wachstum glatter Gefäßmuskelzellen. Diese arteriosklerotischen Gefäßveränderungen sind in erster Linie für die vielfältigen Folgen wie Schlaganfall und kardiovaskuläre Ereignisse verantwortlich [LEITZMANN et al., 2009]. Insulin selbst hat vasodilatorische Eigenschaften, jedoch scheint die gefäßweitende Wirkung des Hormons in insulinresistente Personen verloren zu gehen, während die renale Natrium-Reabsorption erhalten bleibt [KIRK und KLEIN, 2009].

5.2.4 Zusammenhang Bluthochdruck und Übergewicht

Der Zusammenhang zwischen Übergewicht/Adipositas und BHD gilt als etabliert [KOTSIS et al., 2010]. Etwa jeder zweite Adipöse ist hyperten, was auch durch die Ergebnisse der Nurse's Health Study bekräftigt wird: Sie zeigte, Übergewichtige leiden drei bis vier Mal häufiger an BHD als Normalgewichtige. Neben den metabolischen Faktoren, wie der durch Hyperinsulinämie induzierte BHD, gelten auch hämodynamische Faktoren als ursächlich: So haben Adipöse neben vermehrten Fettdepots auch mehr Muskulatur, die mit Sauerstoff versorgt werden muss. Auf diesen

Mehrbedarf reagiert der Körper durch eine Erhöhung des Blutvolumens infolge gesteigerten Schlagvolumens des Herzens [ANONYMUS, 2007].

Nicht in allen Altersgruppen ist der Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und BHD gleich, sondern er unterscheidet sich zwischen Männern und Frauen. So zeigt sich bei jungen Männern bereits in der zweiten Quartile des BMI ein Anstieg der BHD-Häufigkeit. Die Assoziation zwischen BHD und Übergewicht ist bei Männern im Alter unter 45 Jahren am stärksten ausgeprägt; in dieser Subgruppe kann 60% der BHD dem Übergewicht zugeschrieben werden. Bei Frauen dieser Altersgruppe ist die Gewichtszunahme weniger stark mit der BHD-Prävalenz assoziiert. Hingegen steigt die Häufigkeit für BHD bei Frauen > 45 Jahren (bzw. nach der Menopause), was auf die vermehrte Fetteinlagerung im Bauchraum zurückgeführt werden könnte [HALPERN et al., 2010].

Jüngste Untersuchungen legen nahe, dass der Adipositas-assozierte BHD kausal auf einen Anstieg „dysfunktionalen“ Fettgewebes - charakterisiert durch vergrößerte, lipidreiche Adipozyten - bezogen werden kann. Das Vorhandensein großer statt kleiner Adipozyten ist mit funktionellen und strukturellen Veränderungen des Fettgewebes verbunden, dazu gehört die vermehrte Produktion bioaktiver Moleküle wie Leptin, Angiotensinogen, pro-inflammatorische Zytokine und reaktive Sauerstoffspezies (ROS). Zytokine und ROS werden auch durch gesteigerte Makrophageninfiltration vermehrt freigesetzt. Zudem verschlechtert sich die Kapazität des Fettgewebes, überschüssige Energie aufzunehmen, was in weiterer Folge zu Fetteinlagerungen an für den Körper unüblichen Stellen führt (Ektopie). Diese ektopischen Fettansammlungen lösen IR, Hyperinsulinämie, eine Aktivierung des SNS und des RAAS sowie oxidativen Stress aus, wodurch die Adipositas-assozierte Entwicklung der BHD begünstigt wird [PAUSOVA, 2006].

Der Zusammenhang der verschiedenen Komponenten wird im Folgenden dargestellt (Abb. 18):

Einfluss von Übergewicht, IR sowie der Aktivierung des RAAS und des SNS auf die Pathophysiologie von BHD

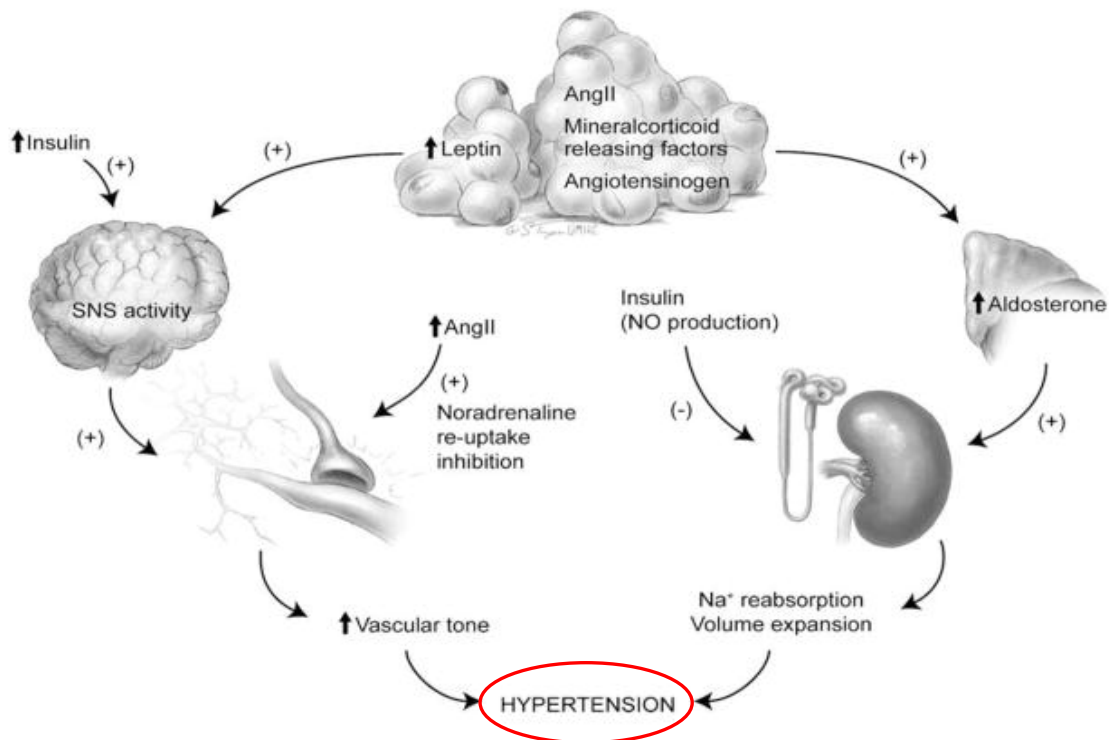


Abb. 18 entnommen aus Manrique et al. [2009]

5.2.5 Bluthochdruck als Komponente des Metabolischen Syndroms

BHD und das MetSyn sind kardiovaskuläre Risikofaktoren, die mit einem Anstieg der Adipositas assoziiert sind. Zur Abschätzung des BHD-Risikos, hervorgerufen durch abdominale Adipositas, haben sich das Waist-Stature-Ratio („Taille zu Körpergröße-Verhältnis“) und der BMI als die einfachsten und besten Indizes hervor getan [RODRIGUES et al., 2010]. Das WSR ist der einfachste anthropometrische Index um eine Vielzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren vorherzusagen. Demnach sollte der Taillenumfang nicht mehr als der Hälfte der Körpergröße entsprechen [HO et al., 2003]. Häufigkeit und Risiko für CVD (cardiovascular disease, CVD) steigen linear mit der Anzahl koexistierender Komponenten des MetSyn. Eine in China durchgeführte prospektive Studie an fast 3600 TeilnehmerInnen zeigte in den Follow-up-Jahren, dass Personen mit MetSyn einen 2,45-fachen Anstieg an CVD hatten, verglichen mit Personen ohne MetSyn (Abb. 19) [KANG et al., 2010].

Interaktionsanalyse zwischen Blutdruck und MetSyn

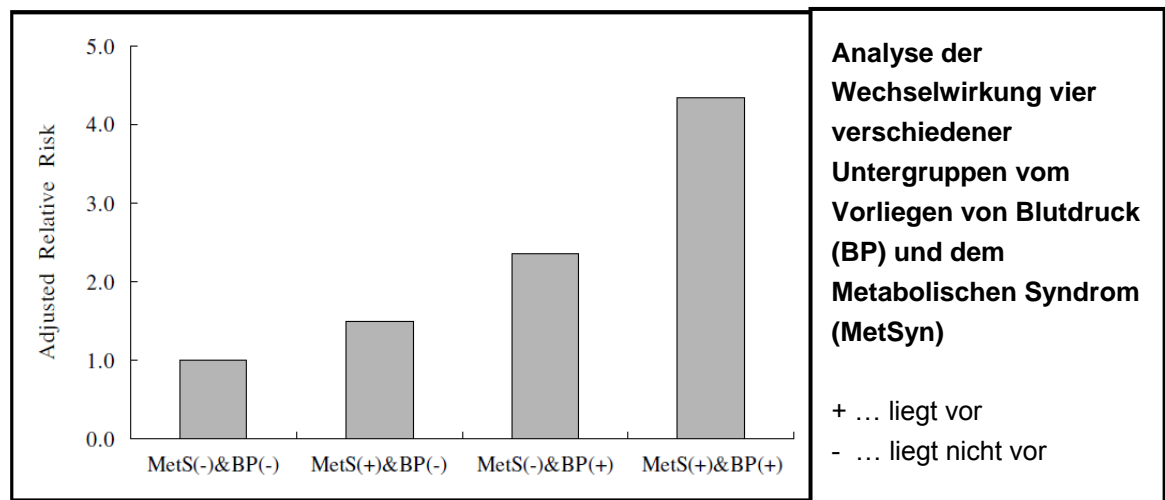


Abb. 19: entnommen aus Kang et al. [2010]

Relatives Risiko = 1 bedeutet, dass das Risiko für CVD gleichgroß ist in beiden Gruppen (BP und MetSyn), mit steigendem Wert nimmt das Risiko für CVD zu.

5.3 Rolle der Harnsäure in der Pathogenese des Bluthochdrucks

PatientInnenen mit BHD weisen häufig auch erhöhte Harnsäurespiegel auf [PUIG und RUILOPE, 1999]. Etwa 25 - 50 % der Hyperurikämiker leiden an BHD [MAZALLI et al., 2001].

Während Hyperurikämie mit Adipositas, Niereninsuffizienz, Hyperlipidämie und Arteriosklerose assoziiert ist, bleibt unklar, ob ein erhöhter Harnsäurespiegel an sich als kardiovaskulärer Risikofaktor herangezogen werden kann [PUIG und RUILOPE, 1999]. Die meisten Institutionen (wie das *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood*, die *American Heart Association* oder die *National Kidney Foundation*) betrachten Hyperurikämie nicht als wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre und/oder renale Krankheiten [HEINIG und JOHNSON, 2006]. Eine aktuelle Meta-Analyse kam zu dem Ergebnis, dass Hyperurikämie, unabhängig von den traditionellen Risikofaktoren eines BHD, mit einem steigenden Risiko für BHD assoziiert ist und besonders stark ausgeprägt in jungen Bevölkerungsschichten und Frauen scheint [GRAYSON et al., 2011].

5.3.1 Harnsäure

Harnsäure ist ein Purin-Metabolit, der bei den meisten Säugetieren durch das Leberenzym Uricase zu Allantoin [MAZZALI et al., 2001] und Wasserstoffperoxid [GAO et al., 2007] abgebaut wird. Allerdings kam es im Laufe der Evolution beim Menschen (und auch bei einigen anderen Primaten) zu genetischen Mutationen [MAZZALI et al., 2001], wodurch die Fähigkeit des Harnsäurereabbaus über diesen Mechanismus

verloren ging und relativ hohe Harnsäurespiegel entstehen können [HEINIG und JOHNSON, 2006].

Harnsäure ist ein Endprodukt des Purin-Stoffwechsels und wird im Rahmen des Metabolismus von ATP, DNA und RNA durch das Enzym Xanthin-Oxidoreduktase gebildet [ZAHRIKOV et al., 2010]. Dieses liegt unter physiologischen Bedingungen als Xanthin-Dehydrogenase vor und katalysiert die Umwandlung der Purinbase Hypoxanthin über Xanthin zu Harnsäure [LÖFFLER et al., 2006].

Veränderungen im Ernährungsverhalten können ein Ungleichgewicht in der Aufnahme und dem Abbau von Purinen zur Folge haben und auf diesem Weg die Serumkonzentration der Harnsäure ansteigen lassen. Dieser Einfluss spiegelt sich auch in der unterschiedlichen Reichweite der Harnsäurekonzentration des Menschen: niedrige Werte beginnen bei 2 mg/dl und erreichen bis zu 12 mg/dl [HEINIG und JOHNSON, 2006].

5.3.2 Hyperurikämie

Ab einem Wert von 6,4 mg Harnsäure pro dl Serum oder Plasma, spricht man von Hyperurikämie. Darüber hinaus wird die Löslichkeitsgrenze für Natriumurat im Plasma überschritten, es kann zu einer Übersättigung und zum Ausfallen von Harnsäurekristallen (Urat) kommen. Die klinischen Komplikationen einer Hyperurikämie können sich in Gichtanfällen (z.B. Arthritis) äußern und neben Harnsäuresteinbildung in den Harnwegen auch zu Nierenversagen führen [BIESALSKI et al., 2010]. Asymptomatische Hyperurikämie ohne Beteiligung der Organe wird noch nicht als Gicht definiert. Erst bei Auskristallisieren von Harnsäure in Gelenken oder Geweben spricht man von Gicht, welche Gelenkszerstörungen, Niereninsuffizienz und –versagen auslösen kann [BUSCHER, o.D.; GRESSER 2003].

5.3.2.1 Ursachen einer Hyperurikämie

Der Harnsäurebestand des Körpers wird durch endogene Neusynthese und durch exogene Purinzufuhr (z.B. durch Fleisch, Alkohol) einerseits und durch Purinabbau bzw. Harnsäureausscheidung andererseits, geregelt [BIESALSKI et al., 2010]. Im Gegensatz zu den meisten Säugetieren endet der Purinabbau des Menschen auf der Stufe der Harnsäure, welche durch das Fehlen des Enzyms Urikase (siehe oben) nicht weiter abgebaut werden kann und daher durch Ausscheidung aus dem Körper entfernt werden muss [KOOLMAN und RÖHM, 2009]. Die Ausscheidung erfolgt über Darm (20-30 %) und Niere (70-80 %). Bei einem Ungleichgewicht dieser Homöostase durch vermehrte Harnsäuresynthese oder verminderte Ausscheidung, steigt die Serumkonzentration und es kommt zu Hyperurikämie. Unterschieden wird zwischen

der primären (familiären) und sekundären Hyperurikämie [BIESALSKI et al., 2010]. Die Mehrzahl (99%) der PatientInnen mit primärer Hyperurikämie leiden unter einer Störung der tubulären Harnsäuresekretion (Ausscheidung über die Niere) [GRÖBNER und WALTER-SACK, 2002]. Bei der sekundären Hyperurikämie kommt es zu verminderter renaler Ausscheidung oder - infolge von Erkrankungen wie Blutkrankheiten oder Niereninsuffizienz - zu vermehrter Harnsäurebildung [BIESALSKI et al., 2010], welcher ein gesteigerter Zellumsatz oder ein vermehrter Zellzerfall zugrunde liegt [BUSCHER, o.D.; GRESSER 2003].

5.3.2.2 Hyperurikämie und das Metabolische Syndrom

Hyperurikämie ist zusammen mit BHD, Fettstoffwechselstörungen, IR und Adipositas ein integraler Bestandteil des MetSyn. Wie eine koreanische und eine U.S.-amerikanische Studie zeigen konnten, liegt die Prävalenz für das MetSyn bei Personen mit Gicht bei 44 % (Korea) bis 60 % (USA) im Vergleich zu 5 – 25 % bei Personen ohne Gicht [DOHERTY, 2009]. Die Diagnose einer Gicht bei Männern mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, war unabhängig von anderen Faktoren mit einem signifikant höheren Risiko für die spätere Entwicklung von DM II assoziiert [CHOI et al., 2008].

5.3.3 Pathogenetischer Mechanismus des harnsäureinduzierten Bluthochdrucks

Während lange Zeit gedacht wurde, erhöhte Harnsäurespiegel (Hyperurikämie) seien die Folge von BHD, wurde in den letzten Jahren immer deutlicher, dass Hyperurikämie als ursächlicher Faktor für die Entstehung von BHD in Frage kommt; beispielsweise hervorgerufen durch eine Diuretikatherapie, eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate, erhöhten renalen Gefäßwiderstand oder auch durch IR [HÖRL et al., 2008].

Hyperurikämie ist, unabhängig von herkömmlichen BHD-Risikofaktoren, mit einem erhöhten Risiko für das Aufkommen von BHD assoziiert [GRAYSON et al., 2011]. Dies bestätigen auch die Ergebnisse zahlreicher Studien, die bei vorliegender Hyperurikämie von einem Anstieg des relativen Risikos berichten (Tab. 6) [FEIG et al., 2008].

Relatives BHD-Risiko bei prävalenter Hyperurikämie - Studienergebnisse

Study	No. of Patients	Relative Risk of Hypertension	95% CI
Kaiser Permanente, 1990 ⁵³	2062 adults	2.1 times greater at 6 yr (high vs. low quintile)	1.20-3.98
University of Utah, 1991 ⁴⁴	1482 adults	1.44 times greater per SD increment at 7 yr	1.03-2.01
Olivetti Heart, 1994 ⁴⁶	619 men	1.23 times greater per 1 mg/dl increase at 12 yr	1.07-1.39
CARDIA, 1999 ⁴²	5115 men	1.21 times greater per SD increment at 10 yr	1.03-1.41
Osaka Health Survey, 2001 ⁵⁶	6356 men	2 times greater at 10 yr (high vs. low quintile)	1.56-2.60
Hawaii-Los Angeles-Hiroshima, 2001 ⁴⁵	140 men	2.0 times greater at 15 yr (high vs. low quartile)	1.02-3.9
Osaka Factory, 2003 ⁴⁸	433 men	1.0 mg/dl, increased 27 mm Hg SBP at 5 yr	Not calculated
Osaka Health Survey, 2003 ⁵¹	2310 men	1.13 times greater per SD increment at 6 yr	1.06-1.21
Okinawa, 2004 ⁵⁰	4489 adults	1.46 times greater for men (uric acid ≥ 7 mg/dl) and 1.94 for women (uric acid ≥ 6 mg/dl) at 13yr	1.09-2.03 1.05-3.57
Bogalusa Heart, 2005 ⁴¹	679 children	Increased risk for diastolic hypertension at 11 yr	Not calculated
Framingham Heart, 2005 ⁵⁵	3329 adults	1.17 times greater per SD increment at 4 yr	1.02-1.33
Normative Aging, 2006 ⁵²	2062 men	125 times greater at 21 yr (uric acid > 6.5 mg/dl)	1.08-1.34
ARIC, 2006 ⁴⁹	9104 adults	1.1 times greater per SD increment at 9 yr	1.02-1.14
Beaver Dam Health Survey, 2006 ⁵⁴	2520 adults	1.65 times greater at 10 yr (high vs. low quintile)	1.41-1.93
Health Professionals' Follow-up, 2006 ⁴³	750 men	1.02 times greater per SD increment at 8 yr	0.92-1.13
MRFIT, 2007 ⁴⁷	3073 men	1.1 times greater per SD increment at 6 yr	1.02-1.19

Tab. 6: entnommen aus Feig et al. [2008:19]

Der Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und BHD könnte durch folgende, potentielle Mechanismen erklärt werden:

Harnsäure wirkt stimulierend auf das RAAS und hat schädigende Wirkungen auf die Endothelzellen, die zu einer Dysfunktion führen können. Diese schädlichen Einflüsse werden auf eine Stimulation der Proliferation glatter Muskelzellen in den Gefäßen [GRAYSON et al., 2011] und auf eine verringerte Aktivität des endothelialen Enzyms NO-Synthase (eNOS) zurückgeführt, wodurch es zu verminderter Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) kommt [HEINIG und JOHNSON, 2006], welchem eine wichtige Rolle im Schutz gegen die Entstehung und das Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen zugeschrieben wird [NASEEM, 2005]. Während eNOS durch Harnsäure inhibiert wird, bewirkt Insulin eine Aktivierung des Enzyms [TAPPY und LÉ, 2010]. In Untersuchungen an Zellkulturen glatter Gefäßmuskelzellen, induzierte Harnsäure sowohl die Zellproliferation als auch Entzündungen, oxidativen Stress und eine Aktivierung des RAAS [FEIG et al., 2008].

5.4 Einfluss des Fructosekonsums – potentielle Mechanismen

5.4.1 Fructoseinduzierte Hyperinsulinämie

Studien an Ratten konnten einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Fructose und der Entwicklung von BHD nachweisen. Für den Effekt könnten verschiedene Mechanismen verantwortlich sein. So ist eine chronische Aufnahme großer Mengen Fructose mit einem Anstieg der IR und anschließender Hyperinsulinämie assoziiert, welche einerseits direkt mit erhöhtem BD und andererseits über Aktivierung des SNS mit BHD assoziiert ist [TAPPY und LÉ, 2010]. Zahlreiche epidemiologische und klinische Studien konnten einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von IR und Hyperinsulinämie bei Hypertonikern im Vergleich zu Normotonikern feststellen. Die metaanalytische Auswertung von Denker et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen Nüchterninsulin-Spiegel bei euglykämischen Individuen (Nüchtern-Plasmaglukose < 100 mg/dl) und systolischen sowie diastolischen BD. Die Daten zeigen einen signifikanten Zusammenhang, was die Rolle der Hyperinsulinämie in der Pathogenese von BHD unterstützt [DENKER et al., 1992]. Hyperinsulinämie, kompensatorische Folge einer IR, konnte im Tierversuch bei erhöhtem Fructose- aber auch Saccharosekonsum beobachtet werden. Die Forscher führen dies auf die Lipidstoffwechselalterationen zurück, die eine verminderte Glukoseaufnahme in extrahepatische Gewebe zur Folge haben und dadurch die Insulinwirkung schwächen [MARTINEZ et al., 1994]. Hyperinsulinämie bewirkt zudem eine verminderte Harnsäureausscheidung [CHOI et al., 2010].

Normalerweise steigt der Blutzuckerspiegel nach dem Essen. Dies stimuliert die Insulinfreisetzung und erhöht die Produktion von endotheliale NO, welches den Blutfluss erleichtert und damit für eine gute Aufnahme der Glukose aus dem Blut sorgt. Fructose hingegen reduziert durch Anstiege der Serum-Harnsäurekonzentrationen die NO-Freisetzung und stört damit die Glukoseaufnahme in die Muskelzellen. Um diese Blockade zu überwinden, steigert der Körper die Insulinfreisetzung, was in weiterer Folge zu Hyperinsulinämie und IR führt [HEINIG und JOHNSON, 2006].

5.4.2 Sympathisches Nervensystem und vasokonstriktorische Einflüsse

Die Entwicklung von BHD in Fructose-gefütterten Ratten wird neben der Überaktivierung des SNS (siehe weiter oben) einer erhöhten Produktion von Vasokonstriktoren wie Ang-II, Endothelin-I und Prostaglandinen zugeschrieben. Eine wesentlichen Einfluss scheinen auch Sexualhormone, NO und eine beeinträchtigte endotheliale Relaxation zu haben (Abb. 20) [TRAN et al., 2009].

Fructoseinduzierter Mechanismus der Entwicklung von BHD

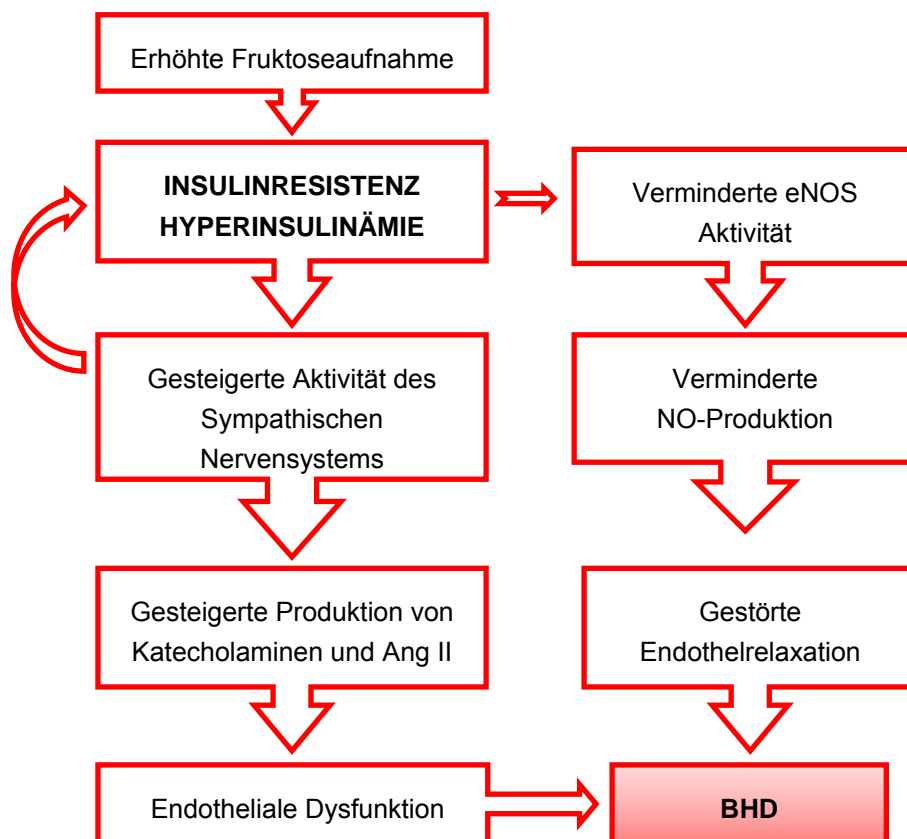


Abb. 20: modifiziert nach Tran et al. [2009]

Vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und Harnsäure

Die vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und Harnsäure spielen ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese von fruktoseinduziertem BHD [TRAN et al., 2009]. Die Bildung von ROS ist mit der Synthese von Harnsäure assoziiert, wenn das Enzym Xanthin-Dehydrogenase (katalysiert die Harnsäure-Synthese) als Oxidase vorliegt, wie es meist bei ischämischen Zuständen der Fall ist [SCHACHTER, 2005]. Bei Ischämie kommt es zu einer gesteigerten Aktivierung der Xanthin-Dehydrogenase (Oxidoreduktase, welche die Umwandlung von Xanthin zu Harnsäure katalysiert), was in einem erhöhten ATP-Verbrauch resultiert und in weiterer Folge zu einer vermehrten Bereitstellung von Nukleotiden, welche als Substrat zur Harnsäure-Generation zur Verfügung stehen, führt [ZHARIKOV et al., 2010]. Die aus der Umwandlung der Dehydrogenase entstandene Xanthinoxidase katalysiert die Bildung freier Sauerstoffradikale (ROS) wie Wasserstoffperoxid, Superoxidradikale, Hydroxylradikale [ERDMANN, 2005].

Ähnlich wie im ischämischen Zustand, führt der Fruktoseabbau innerhalb der Hepatozyten über das Zwischenprodukt Fruktose-1-Phosphat zu einem vermehrten Phosphatverbrauch, wodurch es zu ATP-Mangel und zu einer gesteigerten Bildung von AMP kommt. AMP wird durch die AMP-Desaminase weiter zu Insositolmonophosphat (IMP) und schließlich zu Harnsäure abgebaut [KRETOWICZ et al., 2011]. Erhöhte Harnsäurewerte gelten als unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung von BHD [JOHNSON et al., 2007], somit könnte der fruktoseinduzierte Harnsäureanstieg zur Entwicklung von BHD beitragen. Viele Studien basieren auf Ergebnissen intravenöser Fruktosegaben, welche nicht repräsentativ für die Stoffwechselwege nach oral aufgenommener Fruktose sind. Während relativ wenige Resultate über die postprandialen Effekte reiner Fruktose in Bezug auf Harnsäuresteigerung vorliegen, zeigen Untersuchungen, die den Konsum von Saccharose mit dem von Glukose oder Stärke verglichen, deutliche Anstiege der Serum-Harnsäure nach Saccharoseaufnahme, was auf die enthaltene Fruktose zurückzuführen sein könnte [HALLFRISCH, 1990]. Querschnittsanalysen des NHANES zeigten einen signifikant höheren Harnsäurespiegel bei Personen mit der höchsten Aufnahme von Zucker und SSB, welche auch einen großen Anteil an Fruktose liefern können [GAO et al., 2007]. Es zeigte sich, der Konsum von mehr als 74g Fruktose/d (entsprechend 2,5 Portionen kalorisch gesüßten Getränken) ist unabhängig von anderen Einflussfaktoren (wie Kohlenhydrat-, Salz-, Alkohol- oder Vitamin-C-Aufnahme), signifikant mit einem steigenden Risiko für BHD assoziiert [JALAL et al., 2010]. Umgekehrt konnte gezeigt werden, bereits die Reduktion der Aufnahme eines kalorisch gesüßten Getränkes/d,

und damit eine geringere Zuckeraufnahme, ist mit signifikant sinkenden Blutdruckwerten assoziiert [CHEN et al., 2010].

In der Teheraner Lipid und Glukose Studie war eine Fructoseaufnahme von mehr als 63g/d (Frauen) bzw. 72g/d (Männern) mit einem 9 bzw. 11% erhöhtem Risiko für BHD assoziiert [HOSSEINI-ESFAHANI et al., 2011].

Experimentelle Studien berichten von Blutdruckanstiegen bei Verabreichung größerer Mengen Fructose bzw. Saccharose [JOHNSON et al., 2007]. So führte eine sechswöchige Diät mit 33 En% in Form von Saccharose, nicht aber die Verabreichung von fünf oder 18 En%, zu einem signifikanten BD-Anstieg bei den ProbandInnen [ISRAEL et al., 1983].

In direktem Zusammenhang steht auch die Aufnahme von SSB und BD, welcher bei Aufnahme einer Portion/d (entsprechend 355 ml) mit einem BD-Anstieg von 1,6 mmHg (systolische) bzw. 1,1 mmHg (diastolisch) assoziiert war, wie Querschnittsanalysen an fast 2700 Personen ergaben. Personen mit erhöhter Natriumausscheidung und gesteigerter Fructoseaufnahme zeigten sich sogar noch höhere BD-Anstiege [BROWN et al., 2011].

Harnsäure-steigernder Mechanismus des Fructzuckers

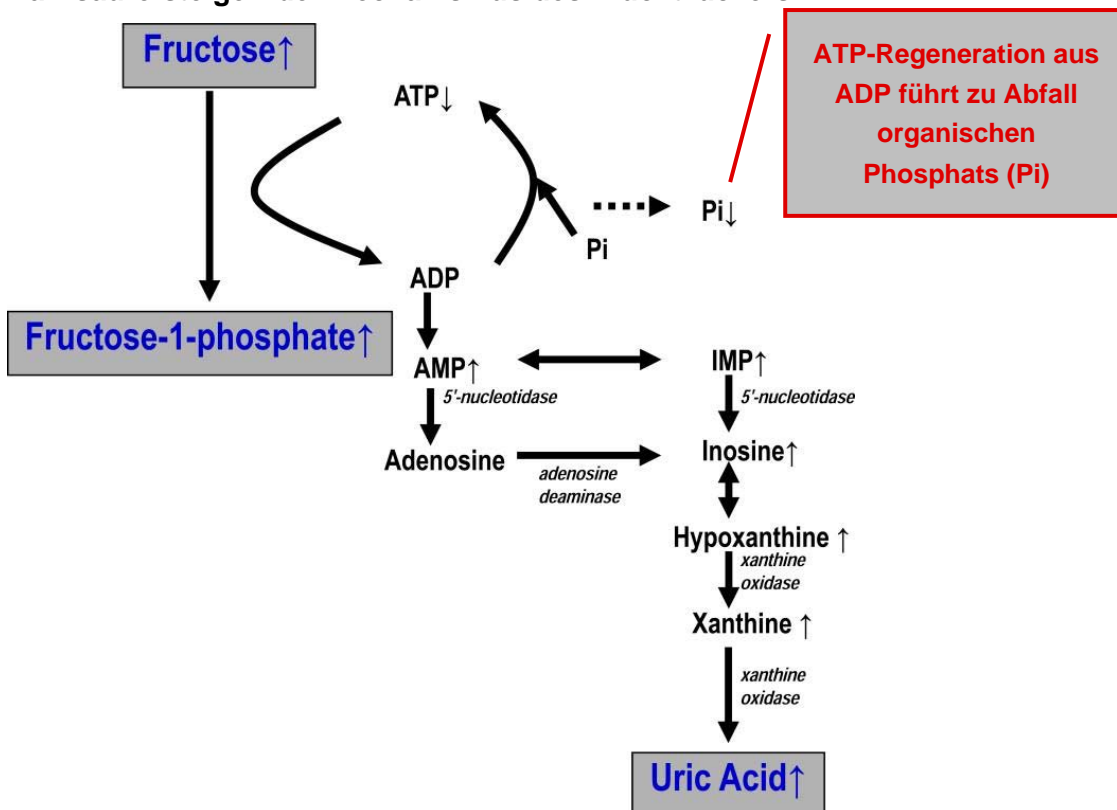


Abb. 21: modifiziert entnommen aus Choi et al. [2010]

Bekanntlich lösen Gewichtszunahme, regelmäßiger Alkoholkonsum und eine Ernährung reich an Fleisch einen Anstieg der Harnsäurespiegel aus [KAWANO, 2011].

Aber auch eine übermäßige Zufuhr an Fructose kann zu chronischer Hyperurikämie führen (Abb. 21). Diese wiederum stimuliert das RAAS und hemmt die Freisetzung endothelialen NO. Folglich kann es zu renaler Vasokonstriktion und zu steigendem BD kommen. Eine bestehende renale Vasokonstriktion trägt zur Entwicklung von Arteriosklerose und Salz-sensitiver BHD bei, auch bei behandelter Hyperurikämie (Abb. 22) [FEIG et al., 2008].

Potentieller Mechanismus der fructoseinduzierten Hyperurikämie mit nachfolgendem Bluthochdruck

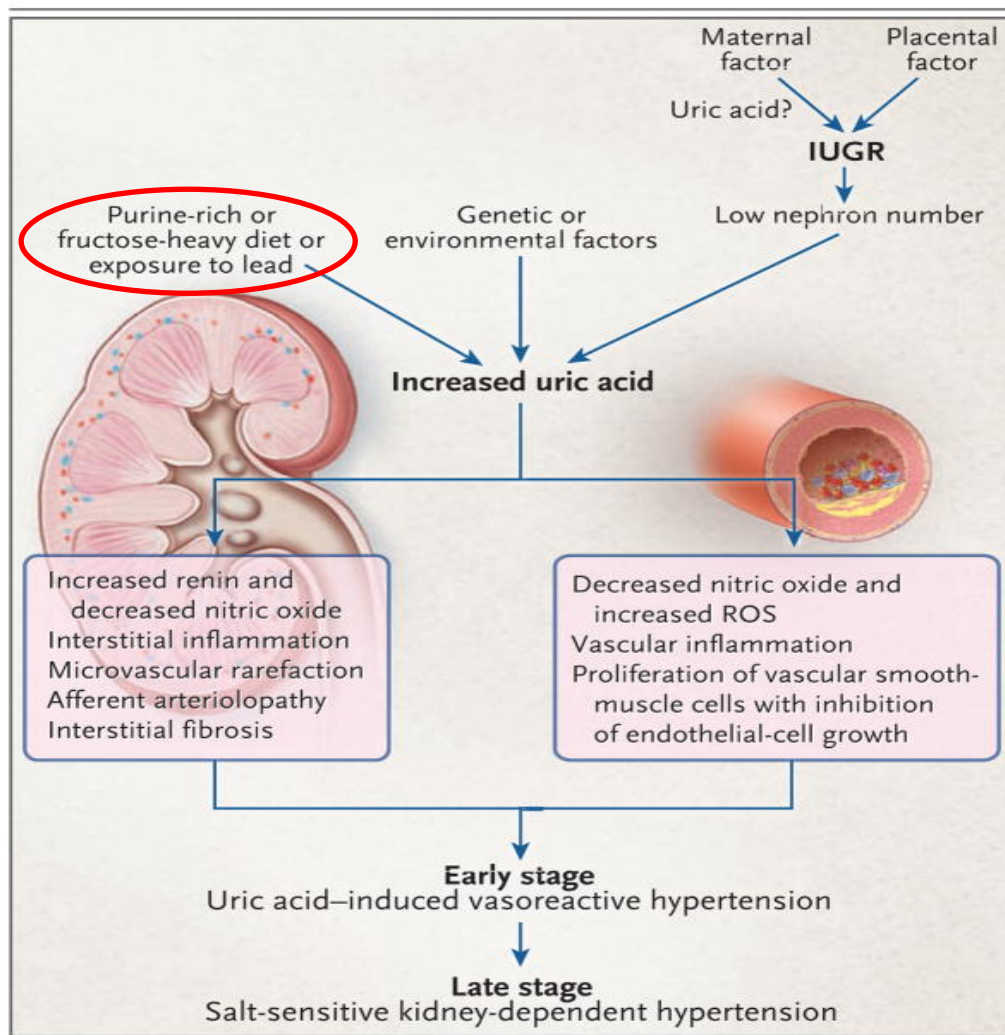


Abb. 22: modifiziert entnommen aus Feig et al. [2008]

5.4.3 Nicht-enzymatische Reaktionen zwischen Fructose und Proteinen

Aufnahmen großer Mengen an Fructose führen zu Ansammlungen von Glycerinaldehyd und Hydroxyacetonphosphat – Zwischenprodukten der Glykolyse – welche zu Methylglyoxal, einem hochreaktiven Ketoaldehyd, umgewandelt werden und mit Proteinen eine nicht-enzymatische Bindung eingehen können, wodurch deren

Funktion verändert wird. So können Adlehyde etwa die Funktion bestimmter Calciumkanäle beeinträchtigen, was zu einem Anstieg intrazellulärer Calciumkonzentrationen in den glatten Muskelzellen von Gefäßen führt. Dies wiederum bewirkt eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes [TAPPY und LÉ, 2010].

Im Rahmen nicht-enzymatischer Reaktionen zwischen Zuckern und Proteinen, spielt auch die Formierung sogenannter AGE (advanced glycosylation endproducts) eine Rolle in der Veränderung zellulärer Proteine und Zell-Dysfunktionen, welche in weiterer Folge vaskuläre Komplikationen hervorrufen können. Es hat sich gezeigt, dass insbesondere Fructose sehr reaktiv ist (achtfach höhere Reaktivität im Vergleich zu Glukose), dennoch ist der Gesamtbeitrag der aus Fructose stammenden AGE weit geringer, als jener aus Glukosereaktionen. Dies ist auf die vergleichsweise sehr viel niedrigere Plasmakonzentration der Fructose zurückzuführen (35 $\mu\text{mol/L}$ vs. 5000 $\mu\text{mol/L}$ bei Glukose) [SCHALKWIJK et al., 2004]. Nach der Aufnahme großer Fructosemengen, erreicht jedoch ein erheblicher Anteil der gebildeten AGE die Niere, welche spezielle Rezeptoren für AGE besitzt, was die Wahrscheinlichkeit einer fructoseinduzierten Nierenschädigung mit Entwicklung einer BHD erhöht [MADERO et al., 2010].

Auch Methylglyoxal kann mit Proteinen zu AGE reagieren und gemeinsam mit oxidativem Stress (vermehrte Hydrogenperoxidbildung), reduzierter eNOS-Aktivität und strukturellen Veränderungen der Gefäßwände, eine Rolle in der Pathogenese des BHD spielen. So zeigten sich bei Behandlung mit dem AGE-Hemmer Metformin eine vergleichsweise reduzierte Methylglyoxal-Serumkonzentration und abgeschwächte Blutdruckwerte, sowie ein Rückgang von BHD bei Fructose-gefütterten Ratten [WANG et al., 2008].

5.4.4 NaCl- und Wasserretention

Die erhöhte Gabe von Fructose löste bei Nagern eine gesteigerte Salzaufnahme im Dünndarm, eine verminderte Salzausscheidung über die Niere und in weiterer Folge einen Anstieg des BD aus. Es wird vermutet, dass dieser Mechanismus den Transportproteinen GLUT-5 (Fructoseaufnahme) und PAT1 (Slc26a6, apikaler Anionentauscher) zuzuschreiben ist, welche nach erhöhter Fructoseaufnahme vermehrt exprimiert wurden [SINGH et al., 2008].

Die Aufnahme von Fructose hat aber nicht nur Auswirkungen auf die Resorption von Salz und Wasser in Dünndarm und Niere, sondern auch auf den Stoffwechsel an sich. Die Folgen sind in erster Linie mit schädigenden Wirkungen von Nebenprodukten des Fructosemetabolismus – wie etwa Harnsäure – auf bestimmte Zielorgane (Nieren, Endothel, Herz) verbunden.

Die langfristige Kontrolle des systemischen BD wird durch die Niere reguliert. Eine Beschädigung dieses Organs kann daher zu BHD führen. Wie zahlreiche Untersuchungen belegen, können hohe Dosen an Fructose zu strukturelle Veränderungen des Nierengewebes und funktionellen Beeinträchtigungen dieses Organs führen. Dies könnte einerseits durch gesteigerte Belastung infolge vermehrter renaler Fructoseausscheidung bei hoher Aufnahme hervorgerufen werden und andererseits durch die in der Niere vermehrt exprimierte Fruktokinase (Ketohehexokinase) bewirkt werden. Sie sorgt für den Abbau von Fructose und löst infolge gesteigerter Phosphorylierung eine Erschöpfung der ATP-Speicher aus. Das dabei anfallende AMP wird weiter zu Harnsäure verstoffwechselt, welche wiederum renale Vasokonstriktion zur Folge hat [MADERO et al., 2010].

Wie in Mäusen nachgewiesen werden konnte, führt eine erhöhte Fructoseaufnahme zu einer verstärkten Expression des apikalen Chlorid-Bicarbonat-Transporters Slc26a6 (PAT1) im Jejunum. Dieser sorgt für eine gesteigerte NaCl- und Wasseraufnahme im Darm und für eine verminderte Salzausscheidung in der Niere. Umgekehrt war bei Knockout-Mäusen, bei denen Slc26a6 (PAT1) ausgeschaltet wurde, eine verringerte NaCl- und Wasseraufnahme zu beobachten. Diesen Ergebnissen zufolge, führt Fructose über die gesteigerte jejunale Salz- und Wasserresorption zu BHD [SINGH et al., 2008].

Die Ausschaltung des GLUT-5-Transporters bei Mäusen – und damit die Verhinderung einer Fructoseaufnahme aus dem Darm – resultierte in einer signifikanten Beeinträchtigung der Nährstoffaufnahme und einem starken Abfall des BD [MADERO et al., 2010].

Während die fructoseinduzierte BHD bei Nagetieren gut nachgewiesen ist und durch verschiedenste Mechanismen (s.o.) erklärt wird, ist die Beweislage beim Menschen unzureichend und es liegt keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen moderater Fructoseaufnahme und BHD vor.

Fructose kann zu Hyperurikämie führen, dies scheint jedoch besonders bei Personen mit Gicht der Fall zu sein [RIZKALLA, 2010].

5.5 Fructose und Gicht

Fructose ist bekannt dafür, eine Serum-Harnsäure-steigernde Wirkung zu haben, die sich durch mehrere verschiedene Mechanismen erklären lässt [DOHERTY, 2009].

Während der letzten Jahrzehnte sind sowohl die Prävalenz der Hyperurikämie als auch die durchschnittlichen Harnsäure-Werte in der Allgemeinbevölkerung gestiegen,

dementsprechend hat sich auch die Prävalenz und die Inzidenz der Gichtfälle verdoppelt. Mögliche Gründe für diese Trends sind neben Adipositas, dem Metabolischen Syndrom und westlicher Lebensstil-Führung, steigende Prävalenzen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die Einnahme Harnsäure-steigernder Medikamente (z.B. Diuretika) aber auch der steigende Konsum kalorisch gesüßter Getränke (SSB), der mit einer zunehmenden Fruktoseaufnahme verbunden ist [RHO et al., 2011]. Daten der Health Professionals Follow-up Studie zeigten eine Assoziation zwischen dem Konsum von SBS und der Anzahl der Gicht-Neuerkrankungen in der Bevölkerung [DOHERTY, 2009].

SSB sind eine wesentliche Quelle für die Aufnahme von Fruktose, sie können den Harnsäurespiegel erhöhen und steigern damit das Risiko für DM II, BHD und Gicht. Es ist jedoch unklar, ob die Assoziation mit BHD und DM II per se durch Fruktose oder durch andere Mechanismen verursacht wird. Dennoch wird aufgrund der negativen Assoziationen und dem Fehlen eines gesundheitlichen Nutzens von einem übermäßigen SBS-Konsum abgeraten [CURHAN und FORMAN, 2010].

5.5.1 Prävalenz und Inzidenz der Gicht

Häufigkeit der Gicht bei Männern und Frauen (England):

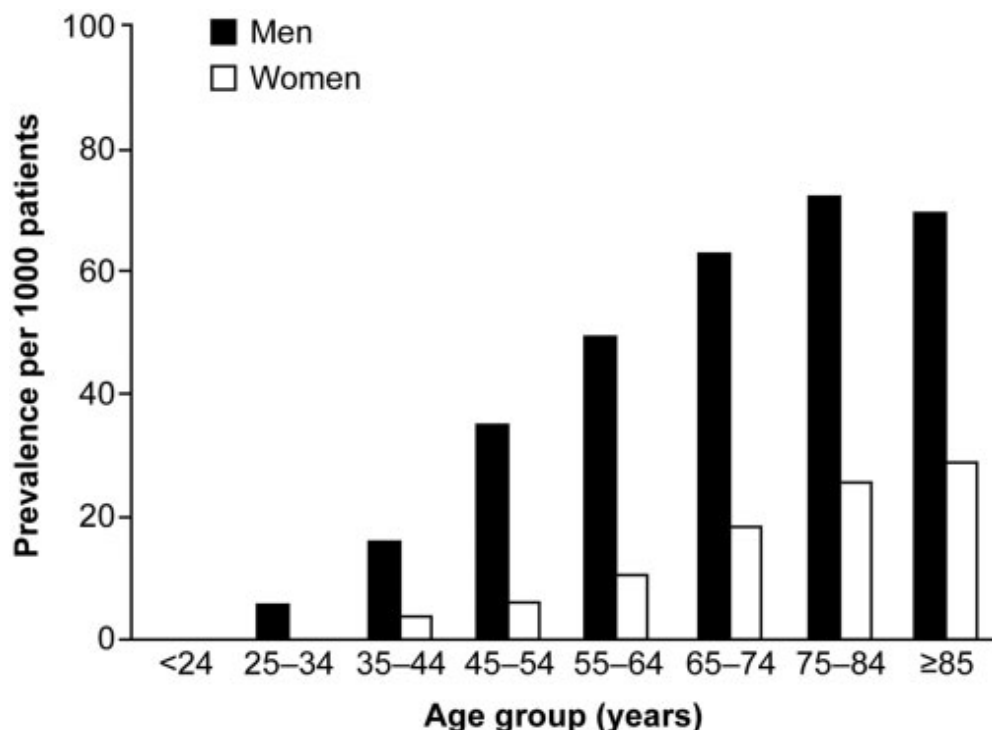


Abb. 23 entnommen aus Doherty [2009]

Gicht ist eine zunehmend steigende Krankheit in der Bevölkerung und gilt als die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung bei Männern und häufigste entzündliche

Arthritis bei älteren Frauen. Europäische Studien zeigen eine Prävalenz von 1,4 % wobei vor allem älteren Menschen betroffen sind. Zahlreiche Untersuchungen kamen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, dass weit mehr Männer als Frauen (etwa drei bis vier Mal mehr) unter Gicht leiden. Betroffen sind in erster Linie Männer über 45 Jahren, darunter zeigt sich die Krankheit üblicherweise nicht. Mit steigendem Alter jedoch nimmt sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz der Gicht zu (Abb. 23) [DOHERTY, 2009].

5.5.2 Fructoseinduzierte Gicht bei Männern und Frauen

Tierexperimentelle Untersuchungen und Studien des NHANES weisen auf eine geringer harnsäuresteigernde Wirkung der Fructose bei Frauen als bei Männern hin [CHOI et al., 2010]. Der potentielle Unterschied zwischen den Geschlechtern könnte ein durch weibliche Sexualhormone hervorgerufener Schutzmechanismus vor Hyperinsulinämie sein, wie sich bei Fructose-gefütterten Ratten gezeigt hat [GALIPEAU et al., 2002]. Da Hyperinsulinämie die renale Harnsäureausscheidung senkt und daher mit erhöhten Harnsäure-Serumkonzentrationen assoziiert ist, könnte die schützende Wirkung von Östrogen für die abschwächende Wirkung bei Frauen verantwortlich sein [CHOI et al., 2010]. Östrogen hat urikosurische Wirkung, sodass Gicht nur sehr selten bei jungen Frauen auftritt. Nach der Menopause steigen die Harnsäure-Level jedoch und damit auch die Häufigkeit der Gicht bei Frauen. In der Allgemeinbevölkerung wirken sich die geschlechtsspezifischen Unterschiede des Fructoseeinflusses auf das Gicht-Risiko weniger deutlich aus als auf die Serumkonzentration der Harnsäure.

Gicht ist eine Erkrankung, die mit Kristallbildung von Mononatriumurat und deren Ablagerung in Gelenken und Weichteilen einhergeht. Damit sich Mononatriumurat-Kristalle bilden, muss das Ionenprodukt von Natrium und Harnsäure erreicht oder überschritten werden [DOHERTY, 2009].

Die fructoseinduzierte Hyperurikämie, sowie eine gesteigerte Harnsäureausscheidung sind mit einem markanten Anstieg an Laktat assoziiert, die sich auch durch medikamentöse Senkung des Harnsäurespiegels nicht beeinflussen lassen [FOX und KELLEY, 1972]. Die erhöhten Harnsäurekonzentrationen in Blut und Urin werden auf die Laktatazidose und die damit einhergehende Steigerung des Nukleinsäureabbaus zurückgeführt, zusätzlich wirkt Laktat hemmend auf die renale Uratausscheidung [EMMERSON, 1974].

Besonders ausgeprägt ist die Progression bei Personen mit bereits vorliegender Hyperurikämie oder Gicht [CHOI et al., 2010].

5.5.2.1 Frauen

Fructose-reiche Getränke wie Limonaden, Softdrinks aber auch Orangensaft erhöhen den Harnsäure-Spiegel und damit das Risiko für die Entwicklung von Gicht. Mit zunehmender Fructoseaufnahme, steigt auch das Gichtisiko, wie eine Analyse der prospektiven Nurses' Health Study (1984 – 2006) zeigte: Frauen, die eine Portion/d konsumierten hatten ein 74% höheres Risiko für das Auftreten von Gicht - Frauen mit zwei oder mehr Portionen/d hatten ein 2,4-fach höheres Risiko (240%) als Frauen mit Konsum von einer Portion/Monat - das gleiche gilt für Frauen mit mindestens zwei Portionen Orangensaft/d.

Diese Assoziationen sind unabhängig von anderen Gicht-Risikofaktoren wie BMI, Alter, BHD, Alkohol, Verwendung von Diuretika, Konsum von Milchprodukten, Fleisch, Meerestieren, Kaffee und Vitamin C.

Während das relative Risiko für Gicht unter Frauen beträchtlich stieg, ist der Beitrag zum allgemeinen Risiko aufgrund der geringen Inzidenzrate (1 %) bescheiden [CHOI et al., 2010].

5.5.2.2 Männer

Die Ergebnisse einer prospektiven Follow-up-Studie an über 46.000 Männern, zeigten eine positive Assoziation zwischen der Aufnahme kalorisch gesüßter Getränke bzw. Fructose und dem Auftreten von Gicht. Das Gichtisiko war signifikant erhöht, wenn die Aufnahme von SSB über 5-6 Portionen/Woche lag. Im Vergleich zu Männern der untersten Quintile, welche weniger als eine Portion SSB/Monat zu sich nahmen, war das Risiko an Gicht zu erkranken 85% höher bei jenen Männern, die zwei oder mehr Portionen/d konsumierten – ihre Fructoseaufnahme entsprach etwa 16 % der Gesamtenergie [CHOI und CURHAN, 2008], also mehr als die durchschnittlich aufgenommene Menge der U.S.-Bevölkerung laut NHANES III beträgt (10 En%) [VOS et al., 2008].

Unabhängig von anderen Ernährungs- oder Risikofaktoren verdoppelte sich das Gicht-Risiko jener Männer mit der höchsten Fructoseaufnahme, verglichen mit denen der niedrigsten Aufnahme. Interessant war auch, dass das Risiko in der Quintile mit der höchsten Fructoseaufnahme vergleichbar war mit jenem der Personen, die 30-50g Alkohol/d zu sich nahmen. Fructose und Ethanol teilen sich denselben Mechanismus, der durch vermehrte AMP-Bildung zur Harnsäuresynthese führt; andere Einfachzucker wie Glukose haben nicht dieselben Auswirkungen [CHOI und CURHAN, 2008].

5.5.2.3 Fructosekonsum und Gicht-Risiko

Die angeführten Studien wurden an sehr großen Kohorten (78.906 Frauen, bzw. 46.393 Männer) über mehrere Jahre (22 bzw. 12 Jahre) durchgeführt. Die

Verzehrmengen wurden mit Hilfe validierter Fragebögen (food frequency questionnaires) erhoben. Die starke Assoziation zwischen der Fruktose- bzw. SSB-Aufnahme und dem steigenden Gicht-Risiko ist jedoch kein Beleg für ein Ursache-Wirkungs-Prinzip [RIZKALLA, 2010].

Beim Vergleich der Aufnahme von Fruktose und Saccharose über einen Zeitraum von zwei Wochen, konnte zwar bei jenen Personen die Fruktose zu sich nahmen, ein deutlich abgeflachter, postprandialer Glukose- und Insulinspiegel festgestellt werden, jedoch keine metabolischen Anpassungen an den Fruktosestoffwechsel und auch keine nachteiligen Effekte auf den Harnsäuremetabolismus gesunder Erwachsener [CRAPO und KOLTERMAN, 1984]. Wieder andere Untersuchungen vermuten, dass der Harnsäure-steigernde Effekt der Fruktose vorwiegend bei Personen mit bereits vorliegender Hyperurikämie oder Gicht auftritt [MENGHINI und DELLA zit. nach RZIKALLA, 2010:12].

5.5.2.4 Rolle der Gicht im Metabolischen Syndrom

Während das Vorliegen einer Gichterkrankung häufig mit Übergewicht, DM II, BHD und Dyslipidämie assoziiert ist, wird der Prävalenz des MetSyn bei PatientInnen mit Gicht weniger stark Rechnung getragen. Denn obwohl die mittleren Harnsäurewerte bei Gichtkranken mit dem MetSyn sich nicht wesentlich von denen ohne MetSyn unterscheiden, konnte ermittelt werden, dass mehr als die Hälfte der PatientInnen mindestens drei der MetSyn-Komponenten „Adipositas“, „BHD“, „Dyslipidämie“ oder „gestörte Nüchternglukose“ aufweisen [FRAILE et al., 2010]. Darüber hinaus konnte bei Personen mit primärer Gicht (häufigste Form) und gleichzeitig erhöhter Harnsäureproduktion, eine höhere Prävalenz des MetSyn beobachtet werden, als dies der Fall bei Gichtkranken mit verminderter Harnsäureausscheidung der Fall ist [INOKUCHI et al., 2010]. Serumharnsäurewerte sind bei Personen mit leichter ausgeprägtem MetSyn (\geq drei Komponenten) geringer, als bei Personen mit stark ausgeprägtem MetSyn (fünf Komponenten) [FRAILE et al., 2010a]. Diese Ergebnisse zeigen, dass das MetSyn und der Harnsäurespiegel in einer Wechselwirkung stehen, die in der Diagnostik und Therapie von Gichtkranken berücksichtigt werden sollte.

5.5.3 Wechselbeziehung von Bluthochdruck, Hyperurikämie und Gicht

Personen mit erhöhten Harnsäurewerten haben ein mäßig, aber signifikant erhöhtes Risiko für BHD. Das Gesamtrisiko für das Aufkommen von BHD steigt um 13 % pro Anstieg um 1mg Harnsäure/dl Serum [GRAYSON et al., 2011].

Nachdem Harnsäure als ursächlicher Faktor der Gicht erkannt wurde, richtete sich das Augenmerk der Ärzteschaft auch auf die steigende Prävalenz von Nierenerkrankungen

und BHD in dieser Patientengruppe. Es wurde vorgeschlagen, Harnsäure – welche lange Zeit als metabolisch inerte Substanz galt - als den ursächlichen Faktor dieser Störungen in Betracht zu ziehen. Nachfolgende experimentelle Studien konnten daraufhin einen Zusammenhang zwischen erhöhten Harnsäurewerten und renalen Gefäßerkrankungen sowie BHD feststellen. Harnsäure wirkt jedoch auch als starkes Antioxidans, welches sowohl Peroxyl- als auch Hydroxyl-Radikale abzufangen vermag. Diese antioxidativen Effekte hängen davon ab, ob Harnsäure gelöst vorkommt und ob man ihre Wirkung intra- oder extrazellulär betrachtet. Während sie außerhalb der Zelle antioxidativ wirkt, entfaltet sie intrazellulär ein stark pro-oxidatives und pro-inflammatorisches Potential [KANBAY et al., 2010]. Vermutlich besteht zwischen dem harnsäureinduzierten oxidativen Stress und der Entwicklung von BHD sowie dem MetSyn ein kausaler Zusammenhang [SAUTIN et al., 2007]. Die GOOD (Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with Hypertension Disease) Umfrage ergab, dass Personen mit dem MetSyn – mit oder ohne DM II – die höchsten Blutdruckwerte, die ungünstigsten Blutlipid- und höchsten BMI-Werte aufweisen, während Nur-Diabetiker ohne MetSyn signifikant niedrigere BD-Werte haben. Unter den Komponenten des MetSyn ist es nicht die gestörte Glukosetoleranz, welche eine Resistenz gegenüber antihypertensiver Behandlung verursacht, sondern viszerale Adipositas und Dyslipidämie (erhöhte Triglyzeridwerte und vermindertes HDL-Cholesterin) [ZIDEK et al., 2009].

Eine der wichtigsten Ursachen des MetSyn ist die Adipositas. Als wesentlicher, pathogenetischer Mechanismus des Adipositas-assoziierten MetSyn, gilt der verstärkte oxidative Stress des Fettgewebes [FURUKAWA et al., 2004]. Viszerale Fettakkumulationen sind positiv mit Hyperurikämie assoziiert [TAMBA et al., 2008], welche ihrerseits wiederum die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies begünstigt [SCHACHTER, 2005]. Oxidativer Stress ist von zentraler Bedeutung in der Entwicklung von endothelialer Dysfunktion und BHD [MANRIQUE et al., 2009]. Neben erhöhtem oxidativen Stress, konnten zytologische Untersuchungen glatter Gefäßmuskelzellen von Ratten, eine gesteigerte Stimulation des RAAS und eine vermehrte Zellproliferation der Gefäßmuskelzellen feststellen. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Harnsäure durch Stimulation des RAAS zu Herz-Kreislaferkrankungen führen kann [CORY et al., 2008]. Ein weiterer potentieller Mechanismus, der die Verbindung zwischen Hyperurikämie und BHD erklärt, ist der Einfluss der Harnsäure auf die NO-Synthese und damit verbundene endotheliale Dysfunktionen [GRAYSON et al., 2011]. In vielen Studien ist ein erhöhter Fructosekonsum mit Anstiegen der Harnsäurekonzentrationen assoziiert, welche sich durch die gesteigerte Phosphorylierung im Rahmen des Fructosemetabolismus - und damit verbundenen

Purinsubstratanfällen, die zu Harnsäure abgebaut werden - erklären lassen [WALLNER, 2009]. Harnsäure ihrerseits bewirkt neben Funktionsstörungen der Gefäßwände (endotheliale Dysfunktionen) eine verminderte Insulinsekretion und damit eine herabgesetzte Freisetzung von endotheliale NO, welches für einen verbesserten Blutfluss sorgt [HEINIG und JOHNSON, 2006]. Untersuchungen von TeilnehmerInnen der Framingham Heart Studie (*Anm.: 1948 unter der Direktion des NHLBI begonnene Kohortenstudie, deren Ziel die Identifizierung und Charakterisierung der häufigsten Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen war* [ANONYMUS, 2009]) zufolge, sind erhöhte Harnsäurespiegel unabhängige Prädiktoren für die Inzidenz von BHD [SUNDSTRÖM et al., 2005].

6 Das Metabolische Syndrom

Das MetSyn ist eine Konstellation von Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Risiko und den Folgen von arteriosklerotischen und kardiovaskulären Krankheiten sowie DM II einhergehen [GRUNDY, 2005]. Aufgrund von Zweifeln bezüglich der prognostischen Bedeutung des MetSyn in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen wurden 2009 ein systematischer Review und eine Meta-Analyse von 87 Studien mit insgesamt 951.083 TeilnehmerInnen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass das MetSyn mit einem um das 2-fache erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist [MOTTILLO et al., 2010].

Weltweit zählen kardiovaskuläre Erkrankungen zur Todesursache Nummer eins, ihre Risikofaktoren BHD, Dyslipidämie und DM II sind auch unmittelbare Elemente des MetSyn. Es ist daher von wesentlicher Bedeutung, diese Faktoren zu verringern, um in weiterer Folge durch Senkung der MetSyn-Prävalenz einen Beitrag zur Minimierung der CVD beizutragen.

6.1 Prävalenz

Es liegen unterschiedliche Beurteilungskriterien zur Diagnose des MetSyn vor, da bis heute kein Konsens unter den medizinischen Fachgesellschaften gefunden wurde. Die Abschätzung der Prävalenz des MetSyn erweist sich demnach als komplex und Angaben zur Häufigkeit variieren, je nachdem welche Definition angewendet wurde. Die aktuellen Prävalenz-Daten liegen bei Werten zwischen 23,9% und 39,1% [CHURILLA et al., 2007].

Andere Quellen nennen eine Häufigkeit von 20% in der Allgemeinbevölkerung, welche nach Art der Herkunft und Ethnie unterschiedlich ausgeprägt scheint. So liegen die Prävalenz in der asiatischen Bevölkerung bei 10-15% und die der nordamerikanischen Indios bei 30-40%. Aber auch hier schwanken die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlich angewandten Definitionen zur Beurteilung des MetSyn [WINKLER et al., 2005].

Die Angaben für die Prävalenz des MetSyn in Europa variieren je nach angewandter Definition. So liegt die Häufigkeit des MetSyn nach Anwendung der Kriterien der International Diabetes Federation (IDF) im Vergleich zu denen des National Cholesterol Education Program (NCEP) (Kriterien s.u.) in der Regel etwas höher, was

auf den geringeren Schwellenwert für den Bauchumfang zurückzuführen ist. Etwa ein Viertel der erwachsenen Bevölkerung in Europa scheint vom MetSyn betroffen zu sein [GRUNDY, 2008].

6.2 Kriterien laut World Health Organisation (WHO)

Die WHO klassifiziert das MetSyn nach dem Vorliegen einer IR, die durch Messung mittels Insulinsensitivitätsbestimmung (Clamp) erfolgt [TOPLAK, 2005]. Der euglykämische, hyperinsulinämische Clamp Test gilt als goldener Standard zur Bestimmung einer IR, ist jedoch sehr aufwendig und daher in der Praxis weniger geeignet [HEINZE et al., 2002]. Die Technik der Glukose-Clamp-Methode zur Quantifizierung der Insulinsekretion und IR wird an anderer Stelle beschrieben [Vergl. DEFRONZO et al., 1979].

6.2.1 Erforderliche Kriterien

Die Definition der WHO aus dem Jahr 1999 wendet folgende Kriterien zur Diagnose einer IR an:

- 1) eine gestörte Glukosetoleranz (IGT, Impaired Glucose Tolerance)
- 2) eine gestörte Nüchternglukose (IFG, Impaired Fasting Glucose)
- 3) DM II oder Insulinwerte, die der oberen Bevölkerungsquartile entsprechen [CHURCHILLA et al., 2007].

Trifft eine dieser Komponenten zu, so spricht die WHO von IR. Zwar werden auch kardiovaskuläre Erkrankungen als primäre Endpunkte des MetSyn von der Leitlinien-Gruppe der WHO anerkannt, allerdings betrachten sie die IR als erforderliche Komponente für die Diagnose des MetSyn [GRUNDY et al., 2004].

6.2.2 Andere Kriterien

Zu den erforderlichen Kriterien müssen noch zwei oder mehrere der folgenden Kriterien hinzukommen:

- 1) Vermindertes HDL-Cholesterin (<35 mg/dl bei Männern bzw. <39 mg/dl bei Frauen) und/oder erhöhte Triglyzeride ($TG \geq 150$ mg/dl)
- 2) erhöhtes „Waist-to-Hip-Ratio“ (Taillen-Hüft-Verhältnis) von $>0,9$ (Männer) bzw. $>0,85$ (Frauen) oder Adipositas, entsprechend einem BMI >30 kg/m²
- 3) Hypertonie ($\geq 140/90$ mmHg) bzw. bestehende Medikation zur BD-Behandlung und/oder
- 4) Microalbuminurie mit einem Albumin-Kreatin-Verhältnis (ACR, Albumin:Creatine Ratio) von $ACR \geq 30$ mg/g [CHURCHILLA et al., 2007].

6.3 Kriterien der European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)

Die 1999 nach Veröffentlichung der WHO-Kriterien von der EGIR modifizierte Definition spricht vom Vorliegen des MetSyn wenn eine IR, nicht aber bereits DM II, besteht. Die EGIR schlägt anstelle der Bestimmung der IGT den Wert des Nüchtern-Insulinspiegels zur Abschätzung des Vorliegens einer IR und einer gestörten Nüchtern glukose vor. Zuzüglich zum positiven Nachweis einer IR müssen zwei der folgenden Parameter zutreffen [ALBERTI, 2005]:

- 1) Zentrale Adipositas: Taillenumfang ≥ 94 cm (m), ≥ 80 cm (f)
- 2) Erhöhte TG (≥ 2 mmol/l), vermindertes HDL (≤ 1 mmol/l) oder bestehende Behandlung
- 3) Nüchtern-Plasmaglukose (fasting plasma glucose, FPG) (nach 2h): ≥ 6.1 (7.8) mmol/l aber < 7.0 (11.1) mmol/l
- 4) Erhöhter arterieller BD ($\geq 140/90$ mmHg)

6.4 Kriterien der International Diabetes Federation (IDF)

Die IDF ist eine Dachorganisation von über 200 nationalen Diabetes Vereinigungen in mehr als 160 Ländern weltweit. Nach der neuen IDF-Definition gelten folgende Kriterien zur Bestimmung des MetSyn bei einer Person:

6.4.1 Erforderliches Kriterium

Um das MetSyn bei einer Person festzulegen, muss bei dieser nach den neuen IDF-Kriterien abdominale (viszerale) Adipositas vorliegen. Diese ist definiert durch einen Taillenumfang von ≥ 94 cm bei kaukasischen (europiden) Männern und ≥ 80 cm bei Frauen; mit spezifischen Werten für Personen aus anderen ethnischen Gruppen. Zusätzlich zur viszeralen Adipositas müssen mindestens zwei der vier zusätzlichen Faktoren diagnostiziert werden [ALBERTI et al., 2006].

6.4.2 Zusätzliche Kriterien

- 1) Erhöhte Triglyzerid-Werte: ≥ 140 mg/dl (1,7 mmol/l) oder Personen mit einer spezifischen Behandlung dieser Lipidstörung
- 2) Vermindertes HDL-Cholesterin: < 40 mg/dl (1,03 mmol/l*) bei Männern bzw. < 50 mg/dl (1,29 mmol/l*) bei Frauen oder Personen mit einer spezifischen Behandlung dieser Lipidstörung
- 3) BHD: systolischer BP ≥ 130 mmHg oder diastolischer BP ≥ 85 mmHg bzw. Personen mit Behandlung eines bereits diagnostizierten BHD

4) Erhöhte FPG: ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) oder Personen mit bereits diagnostiziertem DM II. Liegt der FPG-Wert oberhalb der genannten Werte, empfiehlt die IDF dringend einen OGTT durchzuführen, auch wenn dieser nicht zwingend notwendig ist, um das MetSyn zu diagnostizieren.

* diese Werte wurden zwecks Übereinstimmung den Angaben der ATP-III angepasst

Die IDF-Konsensus-Gruppe hat noch eine Reihe weiterer Parameter aufgestellt, die in Zusammenhang mit dem MetSyn zu stehen scheinen. Diese Parameter sollten in zukünftige Forschungsstudien einbezogen werden, um die prognostische Validität des MetSyn zu redigieren [ALBERTI et al., 2006].

Zusätzliche metabolische Kriterien des IDF Consensus

Abnormale Körperfettverteilung	Allgemeine Körperfettverteilung Abdominale Körperfettverteilung Biomarker der Fettgewebes: Leptin, Adiponectin, Leberfett-Gehalt
Atherogene Dyslipidämie (zusätzlich zu erhöhten TG und vermindertem HDL-Cholesterin)	ApoB (oder Nicht-HDL-Cholesterin) LDL-Partikel
Dysglykämie	OGTT
Insulinresistenz (anders ermittelt als durch erhöhte Nüchtern-glukose-Werte)	Nüchterninsulin/Proinsulin HOMA-IR IR nach „Bergman's Minimal Model“ erhöhte freie Fettsäuren (FFS), nüchtern und während OGTT
Vaskuläre Dysregulationen (abgesehen von BHD)	Messung der endothelialen Dysfunktion Mikroalbuminurie
Proinflammatorischer Status	Erhöhtes „high-sensitivity“ C-reaktives Protein (hs-CRP) Erhöhte inflammatorische Zytokine (z.B. TNF-alpha, IL-6)
Prothrombotischer Status	Fibrinolytische Faktoren, Gerinnungsfaktoren
Hormonelle Faktoren	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Tab. 7: modifiziert nach Anonymus [2005]

6.5 Kriterien des National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III

Eine weitere Definition des MetSyn wurde 2001 vom NCEP, welche 1985 vom NHLBI und vom National Institute of Health (NIH) - mit dem Ziel, Morbidität und Mortalität infolge koronarer Herzkrankheiten in den Vereinigten Staaten zu verringern - ins Leben gerufen wurde.

2004 wurde die NCEP-Definition überarbeitet (revised NCEP, rNCEP) und der Schwellenwert für Nüchterglukose auf 100 mg/dl gesenkt. Diese Abänderung diene der Übereinstimmung mit der American Diabetes Association bezgl. der Kriterien für eine beeinträchtigte Nüchterglukose. Auch die Schwellenwerte für Fettleibigkeit wurden angepasst, indem der Bauchumfang von > 102 cm (Männer) bzw. > 88 cm (Frauen) auf „größer gleich“ (\geq 102 bzw. 88 cm) abgesenkt wurde. Des Weiteren berücksichtigt die rNCEP-Version von 2004 Personen, die bereits einer Behandlung unterliegen [MOTTILLO et al., 2010].

Die 2001 vom NCEP-ATP III verfasste Definition des MetSyn enthält folgende Kriterien. Mindestens drei der fünf Faktoren müssen zutreffen, um das MetSyn zu diagnostizieren [MOTILLO et al., 2010]:

- 1) Zentrale Adipositas (Taillenumfang > 102 cm (Männer), > 88 cm (Frauen))
- 2) Erhöhte Triglyzeridwerte (\geq 150 mg/dl)
- 3) Verminderte HDL-C-Werte (< 40 mg/dl (Männer), < 50 mg/dl (Frauen))
- 4) Systemischer BHD (\geq 130/85 mmHg)
- 5) Erhöhte Nüchterglukose (\geq 110 mg/dl)

Während die WHO und die EGIR IR als zwingendes Diagnosekriterium für das MetSyn erachten, liegt die Betonung der IDF auf dem Vorliegen von Adipositas, definiert durch einen erhöhten Taillenumfang. Allen Organisationen gemeinsam sind das Vorliegen von Adipositas, erhöhten TG-Werten bzw. vermindertem HDL-Cholesterin, BHD und ein gestörter Nüchterglukose-Wert. Die meisten Untersuchungen aktuellster Zeit verwendeten zur Definition des MetSyn die Kriterien des NCEP-ATP III.

6.6 Wissenschaftliche Beweislage für die Kriterien des Metabolischen Syndroms

Das NHLBI hat 2004 in Zusammenarbeit mit der American Heart Association (AHA) einen Report herausgegeben, der sich mit der Beweislage der verschiedenen Kriterien für das MetSyn befasst. Die wissenschaftlichen Beweise in Bezug auf die Definitionen wurden aus unterschiedlicher Sicht überprüft: 1) wichtigste klinische Ergebnisse, 2) metabolische Komponenten, 3) Pathogenese, 4) klinische Diagnosekriterien, 5) Risiken klinischer Ergebnisse und 6) therapeutische Interventionen [GRUNDY et al., 2004].

6.6.1 Klinische Beweislage

Der NCEP-ATP III-Report identifizierte das MetSyn als einen multiplexen Risikofaktor für CVD. Sie gelten als der primäre Endpunkt (klinisches Ergebnis, Outcome) des MetSyn.

Obwohl CVD vom ATP III als primäre Folge des MetSyn festgelegt wurde, haben die meisten Menschen mit diesem Syndrom eine IR; daher der häufig verwendete Begriff IR-Syndrom, der vom ATP III jedoch deswegen nicht verwendet wird, um eine Implikation, dass IR der primäre Faktor ist, zu vermeiden. IR erhöht das Risiko für DM II, der wiederum sobald er klinisch manifest ist, das Risiko für CVD stark ansteigen lässt.

Abgesehen von DM II und CVD, scheinen Personen mit dem MetSyn auch für andere Leiden anfällig zu sein. Dazu zählen das Polycyklische Ovar-Syndrom, Fettleber, Gallensteine, Asthma, Schlafstörungen und einige Krebsarten [GRUNDY et al., 2004].

6.6.2 Pathogenese des Metabolischen Syndroms

Es scheint drei mögliche ätiologische Faktoren für die Entstehung des MetSyn zu geben: 1) Adipositas und abnorme Körperfettverteilung, 2) IR und 3) unabhängige Faktoren, die spezifische Komponenten des MetSyn vermitteln (genetische und erworbene Faktoren) [GRUNDY et al., 2004].

6.7 Quantitative Bestimmung der Einzelfaktoren des Metabolischen Syndroms

2005 wurde im Rahmen des German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS) eine Querschnittsstudie an 38.869 PatientInnen in 1511 deutschen Hausarzt-Praxen durchgeführt, um eine Abschätzung der Prävalenz des MetSyn in Deutschland zu erhalten. An einem festgelegten Stichtag wurden Personen ≥ 18

Jahren auf Körpergröße und -gewicht, Taillenumfang, BD, Blutglukose und Serumlipide untersucht. Zusätzlich wurden Angaben zu Lebensstil, Medikation und soziodemographischen Merkmalen erfasst. Die Diagnose des MetSyn erfolgte dann nach den Kriterien der AHA/NHLBI von 2004 und wurde gestellt, wenn drei oder mehrere der o.g. Risiken vorlagen (erhöhter BD, abdominale Adipositas, erhöhter TG-Spiegel, vermindertes HDL, erhöhter Blutzucker) [MOEBUS et al., 2008].

6.7.1 Prävalenz des Metabolischen Syndroms nach AHA/NHLBI 2004

Nach statistischer Auswertung der Ergebnisse wurde die Häufigkeit des MetSyn mit 19,7 % für Frauen und 25,1 % für Männer berechnet. Es zeigte sich eine steigende Prävalenz mit zunehmendem Alter bis 70-75 Jahre (Abb. 24):

Prävalenz des MetSyn nach AHA/NHLBI 2004

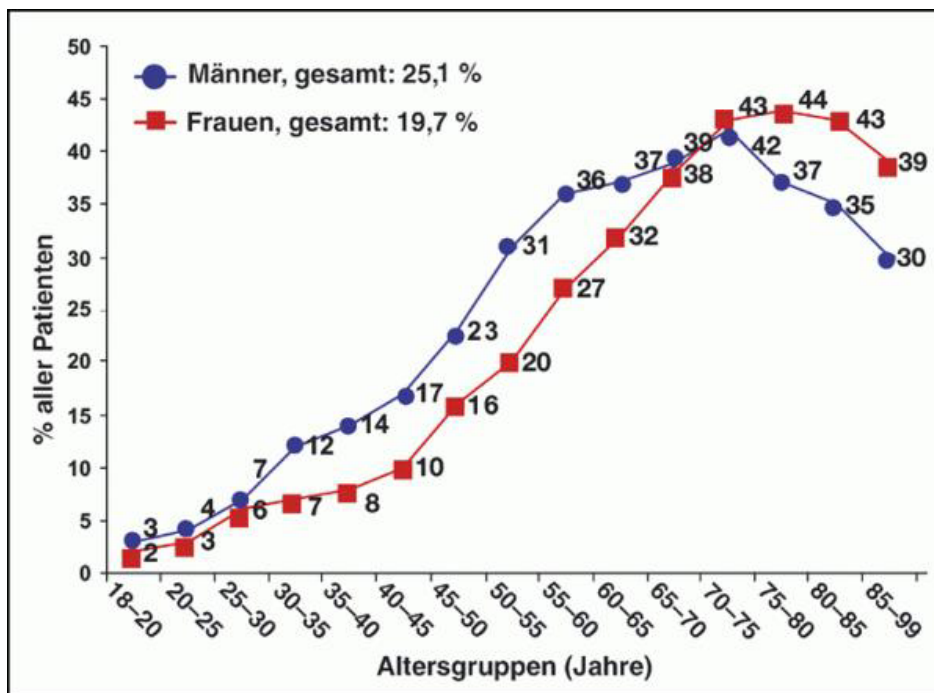


Abb. 24: Abbildung entnommen aus Moebus et al. [2008]

6.7.2 Anteil und Häufigkeit der einzelnen Risikofaktoren am Metabolischen Syndrom

Die mit Abstand am häufigsten auftretenden Risikofaktoren war mit 52,9 % (Frauen) und 66,6 % (Männer) erhöhter arterieller BD und abdominale Adipositas (41,5 % bzw. 36,4 %). Dies galt sowohl für Personen mit vorliegendem MetSyn, als auch für die gesamte Studienpopulation.

Abbildung 15 und 16 zeigen diese beiden dominierenden Kriterien in den Subgruppen der PatientInnen mit MetSyn, getrennt nach Geschlecht [MOEBUS et al., 2008]:

Anteil der einzelnen Kriterien am MetSyn bei Männern nach Alter

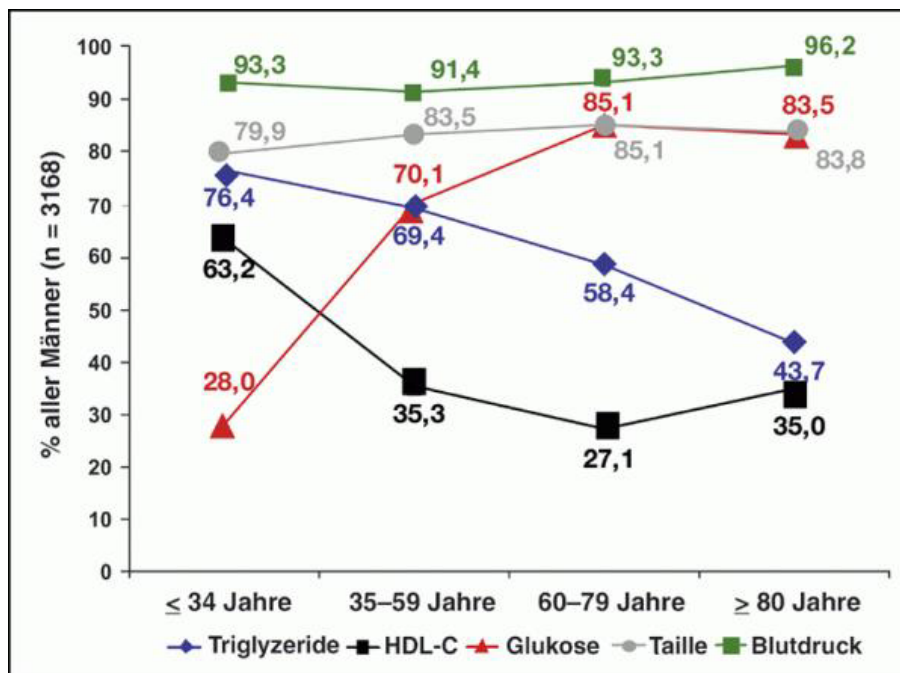


Abb. 25: Abbildung entnommen aus Moebus et al. [2008]

Anteil der einzelnen Kriterien am MetSyn bei Frauen nach Alter

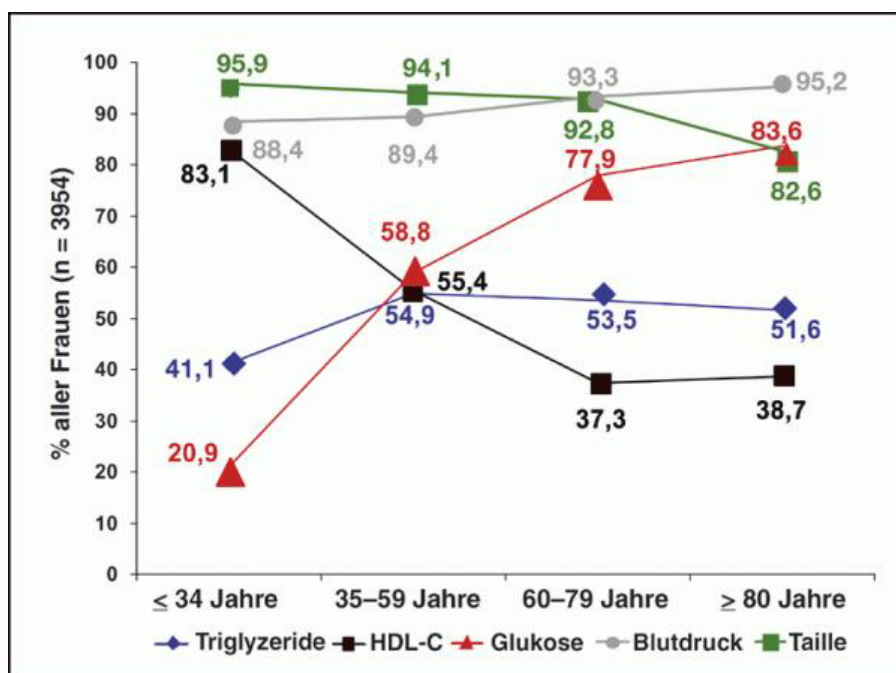


Abb. 26: Abbildung entnommen aus Moebus et al. [2008]

In der folgenden Abbildung (Abb. 27) wird die Prävalenz aller fünf Risikofaktoren gezeigt (getrennt nach Geschlecht) – auch hier wird deutlich, dass sowohl bei Männern als auch bei Frauen die beiden dominierenden Risikofaktoren erhöhter BD ($\geq 130/85$)

mmHg) und abdominale Adipositas (Taillenumfang > 102 cm (Männer) bzw. > 88 cm (Frauen)) sind:

Prävalenz der fünf Risikofaktoren bei PatientInnen mit MetSyn, getrennt nach Geschlecht

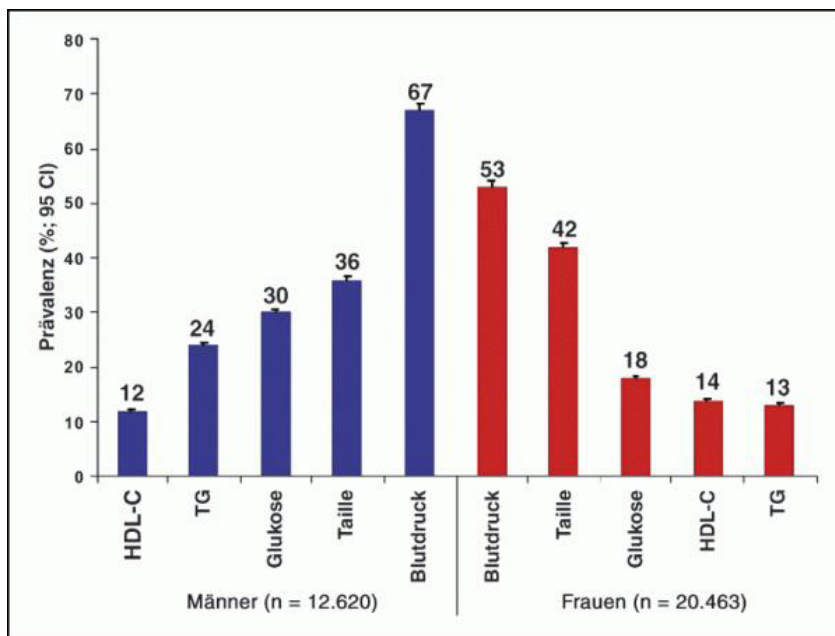


Abb. 27: Abbildung entnommen aus Moebus et al. [2008]

Interessant in diesem Zusammenhang war auch die Erkenntnis, dass durch die einfachen Messungen von BD und Taillenumfang bereits eine Aussage mit 60 %iger Sensitivität (Anteil korrekt positiv klassifizierter Personen) über das Vorliegen des MetSyn möglich war (Tab. 8):

Anteil der PatientInnen mit und ohne MetSyn, stratifiziert nach gleichzeitigem Vorliegen von erhöhtem Taillenumfang und erhöhtem Blutdruck

	Metabolisches Syndrom	
	NEIN	JA
Taille + Blutdruck		
Nein (n = 24.208)	95 %	5 %
Ja (n = 9056)	40 %	60 %

Tab. 8: modifiziert nach Moebus et al. [2008]

Fast 30 % der PatientInnen mit MetSyn wiesen eine 3-fache Konstellation von erhöhtem Taillenumfang, BD und Blutzucker auf. Diese Kombination war die am häufigsten auftretende Konstellation, die zur Diagnose des MetSyn führte. Vor allem mit zunehmenden Alter erwies sich ein erhöhter Blutzuckerspiegel als sehr häufig [MOEBUS et al., 2008].

6.8 Stoffwechselbedingte Folgen des Fruktosekonsums für das Metabolische Syndrom

In den letzten 10 Jahren wurden viele Bedenken über die gesundheitlichen Gefahren geäußert, die den Konsum kalorisch gesüßter Getränke und die Fruktose, die sie liefern, zum Gegenstand haben. Diese Sorgen betreffen eine höhere Energieaufnahme und ein gesteigertes Risiko für Adipositas, DM II, Gicht, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie das MetSyn. Fruktose scheint die meisten dieser metabolischen Risiken hervorzurufen [BRAY, 2010].

Wo genau die Ursachen dafür liegen und ob der gestiegene Konsum von fruktosehaltigen Lebensmitteln und Getränken einen signifikanten Beitrag zum epidemischen Ausmaß des MetSyn hat, ist Forschungsinhalt diverser Untersuchungen und Studien [ELLIOTT et al., 2002].

In Tiermodellen führt ein erhöhter Fruktosekonsum zu BHD, IR, Hyperinsulinämie, IGT und zu Hypertriglyzeridämie. Die Ergebnisse aus Humanstudien sind weniger eindeutig: Obwohl es Daten gibt, die darauf hindeuten, dass sich ein erhöhter Fruktosekonsum nachteilig auf Körpergewicht, Adipositas und Stoffwechselcharakteristika des MetSyn auswirkt, sind weitere Untersuchungen notwendig, um das Verständnis der metabolischen und endokrinen Wirkungen der Fruktose im Menschen zu verbessern [ELLIOTT et al., 2002].

Die Ergebnisse einer Querschnittsanalyse von mehr als 2500 TeilnehmerInnen im Alter zwischen 19 und 70 Jahren, ergaben eine durchschnittliche Fruktoseaufnahme aus Lebensmitteln und Getränken von 37,3 g/d (Frauen) bzw. 46,5 g/d (Männer). Dies entspricht einem Fruktoseanteil von 7-8 En% (analog dazu: Laut NHANES III nimmt die US-amerikanische Bevölkerung rund 10% ihrer Energie in Form von Fruktose auf). Im Vergleich der Personen mit der höchsten Fruktoseaufnahme mit den Personen mit der niedrigsten Aufnahme zeigte sich ein bis zu 33% erhöhtes Risiko für MetSyn, ein bis zu 39% erhöhtes Risiko für Adipositas, ein 11% erhöhtes BHD-Risiko und ein um 9% gesteigertes Risiko für einen erhöhten Nüchtern glukose-Wert. Eine Assoziation zwischen Fruktoseaufnahme und MetSyn konnte nur in den oberen beiden Quartilen (50% der Studienpopulation) festgestellt werden (Gesamtaufnahme > 50 g/d, davon 30 g/d aus natürlichen Fruktosequellen) [HOSSEINI-ESFAHANI et al., 2011].

Eine erhöhte Fruktoseaufnahme (>50 g/d) sehen auch Johnson et al. als die zugrundeliegende Ursache für das MetSyn und DM II. Neben der weltweiten Korrelation zwischen Fruktoseaufnahme und DM II nennen die Autoren auch den Mechanismus der durch den Fruktosemetabolismus erhöhten Harnsäureproduktion.

Sowohl in experimentellen Untersuchungen als auch in klinischen Daten finden sich Hinweise, dass erhöhte Harnsäurewerte eine Rolle in der Pathogenese des MetSyn spielen [JOHNSON et al., 2009].

Der hepatische Kohlenhydratmetabolismus im Menschen ist in erster Linie auf den Stoffwechsel von Glukose ausgerichtet und hat sich im Laufe der Evolution aufgrund des relativ niedrigen Angebotes an Fruchtzucker daran angepasst, nur sehr geringe Mengen an Fruktose zu verstoffwechseln. Aufgrund der gestiegenen Fruktoseaufnahme wird der normale, auf Glukose spezialisierte Leberstoffwechsel beeinträchtigt, was vor allem zwei Konsequenzen zur Folge hat: 1) Störungen des Glukosestoffwechsels sowie Beeinträchtigung der Glukoseaufnahme, 2) eine deutlich gesteigerte Rate der DNL und Triglyzeridsynthese, beschleunigt durch ein erhöhtes Angebot an Glycerin und Acylgruppen aus dem Fruktoseabbau (Abb. 28). Diese Stoffwechselstörungen scheinen den Folgen einer IR zu unterliegen, die bei Gabe hoher Fruktosedosen sowohl im Tierversuch als auch bei Studien am Menschen beobachtet werden konnten [BASCIANO et al., 2005].

Lipogenetischer Verlauf des Fruktosestoffwechsels

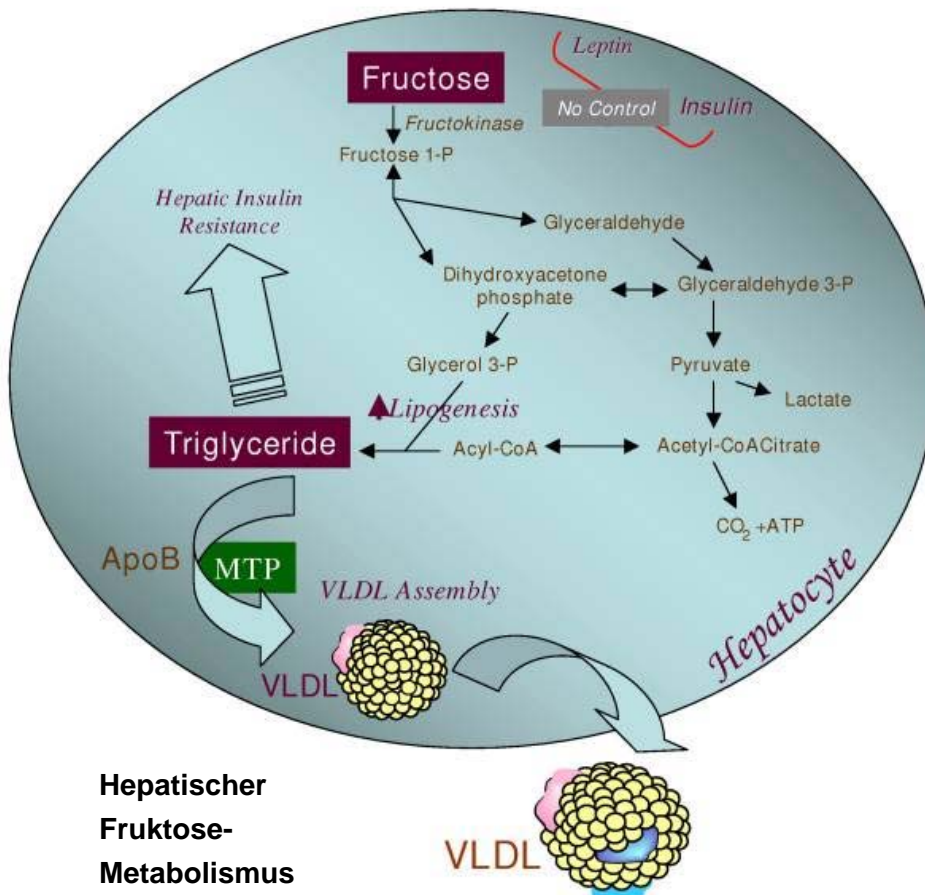


Abb. 28: entnommen aus Basciano et al. [2005]

Der rasche Abbau der Fruktose in der Leberzelle liefert Glycerin und Acylgruppen und induziert damit die Synthese von TG. Die angeregte TG-Synthese führt wahrscheinlich zu hepatischen TG-Ansammlungen, welche die Insulinsensitivität reduzieren und zu einer gesteigerten VLDL-Formierung aufgrund vermehrten Substratangebotes führen. Neben der bevorzugten hepatischen Lipidsynthese könnte die veränderte hormonelle Reaktion auf Fruktose den Energiestoffwechsel dahin gehend verändern, dass es zu einem verminderten Sättigungsempfinden und dadurch zu vermehrter Energieaufnahme kommen könnte [BASCIANO et al., 2005]. Wie bereits weiter oben besprochen kann die Theorie über eine Veränderung der Hormone Leptin, Insulin und Ghrelin nicht eindeutig bewiesen werden, auch wenn es Studien gibt, die bei Vergleich von Glukose und Fruktose eine verminderte Insulin- und Leptin-Antwort feststellten [TEFF et al., 2004] und daraus ein verändertes Essverhalten prognostizieren.

In Tiermodellen führt die hoch dosierte Gabe von Fruktose fast ausnahmslos zur gleichzeitigen Entwicklung von überschüssigem Körperfett und damit einer erhöhten Körperfettmasse, IR sowie ektopischen Lipidablagerungen in Leber und Muskulatur - Faktoren, die eine Rolle in der Entwicklung des MetSyn spielen. Beim Menschen wurde erkannt, dass abdominale Fettablagerungen sowohl mit dem MetSyn als auch mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sind und dass intraviszerales Fett weit mehr zur Entwicklung einer IR beiträgt, als subkutane Fettablagerungen [TAPPY et al., 2010]. HFrD beim Menschen, zeigten einen Anstieg viszeraler [STANHOPE et al., 2009] und intrahepatischer Fettablagerungen [LÉ et al., 2009], welche die Wahrscheinlichkeit der negativen Auswirkungen der Fruktose auf den hepatischen Fett-Stoffwechsel und die Entwicklung abdominaler Adipositas verstärken [TAPPY et al., 2010].

Das MetSyn entwickelt sich auf lange Sicht gesehen als eine Konsequenz der viszeralen (abdominalen) Adipositas und hepatischen sowie muskulären Lipidakkumulation, auch Lipotoxizität genannt [TAPPY et al., 2010]. Durch fehlgesteuerte Aufnahme und Produktion von Lipiden, kommt es zur Bildung gewebes- und zelltoxischer Substanzen die eine Dysfunktion bewirken und im Zelltod enden können [SATTLER und MALLE, o.D]:

In Leberzellen führt Fruktose zu einer Stimulation der DNL welche zu einem Anstieg hepatischer Fettsäuren führt. Diese werden in der Leber abgelagert (ektopische Fettansammlungen) und/oder als VLDL-Triglyzeride sezerniert [TAPPY et al., 2010]. Der Abbau (Clearance) dieser TG-transportierenden VLDL-Lipoproteine wird durch Fruktose zusätzlich beeinträchtigt [CHONG et al., 2007].

Werden überschüssige Mengen an Fruktose konsumiert, führt dies zu Fettspeicherstörungen in der Leber und dadurch zu Hepatosteatose (Fettleber) sowie zu Hypertriglyzeridämie, welche wiederum viszerale Fettansammlungen und ektopische Lipidansammlungen in der Skelettmuskulatur fördert (Abb. 29) [TAPPY et al, 2010]:

Vermeintlicher Mechanismus, über welchen überschüssige Fruktoseaufnahme zum MetSyn führt:

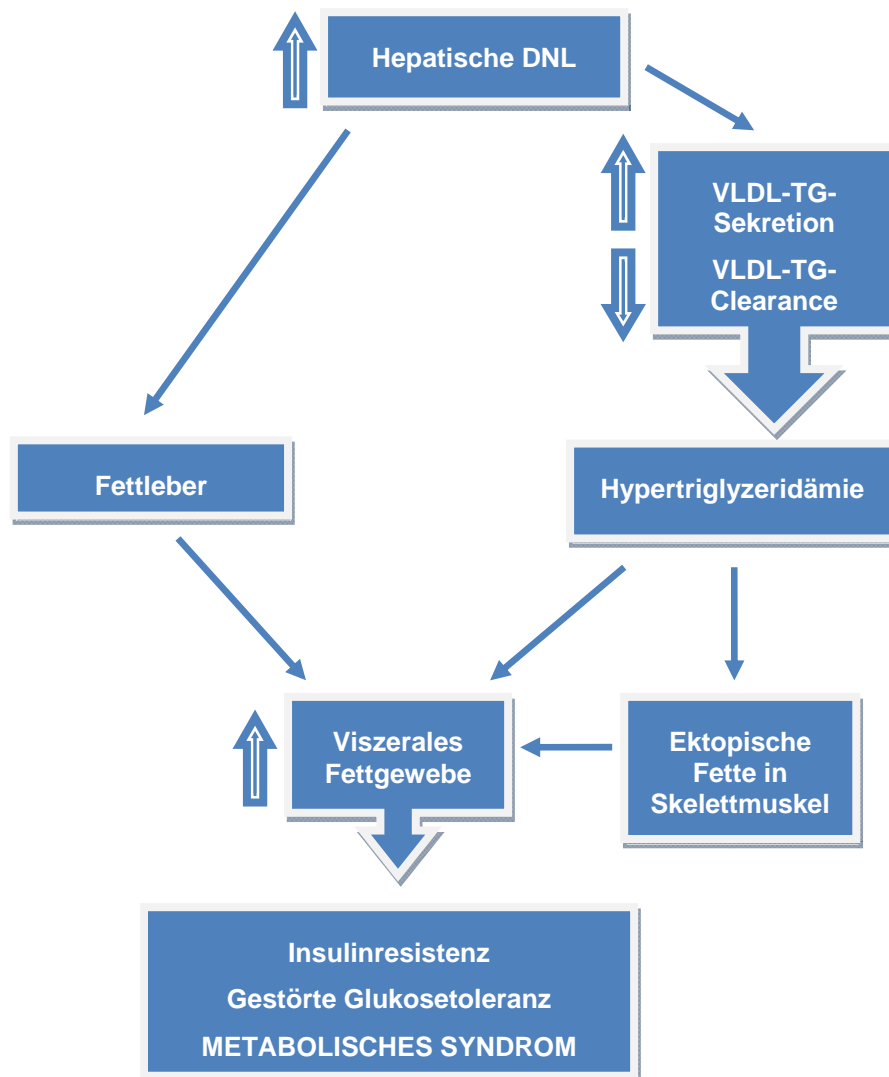


Abb. 29: modifiziert entnommen nach Tappy et al. [2010]

Neben den lipogenetischen Folgen, die über eine Steigerung der viszeralen Fettdepots zu Adipositas und IR führen und damit die Entwicklung von DM II begünstigen, ist auch ein erhöhter Harnsäurespiegel, wie er nach Fruktosekonsum beobachtet wurde, mit ursächlich an der Entstehung von BHD und trägt dadurch wesentlich zur Entwicklung einer der Hauptkomponenten des MetSyn bei.

Interessanterweise stellte sich heraus, dass weniger das Vorliegen des MetSyn selber mit der kardiovaskulären Progression assoziiert war, als vielmehr die Einzelkomponenten, die das Syndrom ausmachen (Abb. 30):

Prävalenz der MetSyn-Komponenten in Personen mit und ohne MetSyn

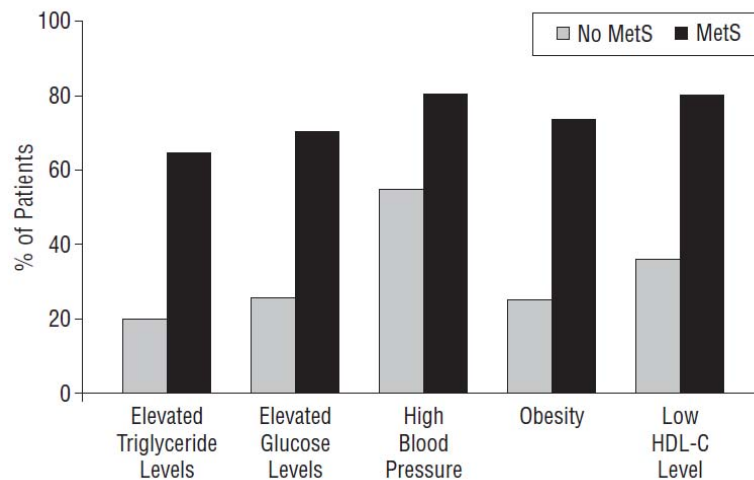


Abb. 30: modifiziert entnommen aus Bayturan et al. [2010]

Insbesondere das Vorliegen erhöhter TG-Spiegel und Adipositas ($\text{BMI} \geq 30$) zeigten eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Progression atherosklerotischer Ereignisse. Das MetSyn war bei Personen mit vorherrschendem Herzinfarkt bzw. Schlaganfall am stärksten mit erhöhten TG assoziiert [BAYTURAN et al., 2010], was die Bedeutung der Plasmalipide für die Entwicklung koronarer Herzkrankheiten und dem damit assoziierten Risikofaktor MetSyn noch einmal verdeutlicht.

Schlussbetrachtung

Aufgrund der von Glukose verschiedenen Stoffwechselwege etablierte sich Fruktose ursprünglich als für Diabetiker geeignete Alternative zu anderen kalorischen Süßungsmitteln wie Saccharose, da Fruktose insulinunabhängig metabolisiert wird. Zahlreiche Studien und Untersuchungen in den letzten Jahrzehnten scheinen jedoch deutlich darauf hinzuweisen, dass Fruktose keine adäquate Alternative für Diabetiker darstellt.

Der zunehmende Einsatz von Fruktose - vor allem in der Getränkeindustrie - sorgte dafür, dass das Augenmerk auf die potenziell schädlichen Auswirkungen der Fruktose fiel. Dazu gehören Dyslipidämie, Adipositas, IR und in weiterer Folge DM II sowie BHD und Hyperurikämie (Gicht).

All diese Faktoren stehen in wesentlichem Zusammenhang mit dem MetSyn, welches wiederum einen entscheidenden Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt, welche vor allem in industrialisierten Ländern zur Todesursache Nummer eins zählen.

Die in dieser Arbeit beleuchteten Stoffwechselinteraktionen machen den Einfluss von Fruktose im Vergleich zu Glukose deutlich, zeigen aber auch, dass im Vergleich zu Saccharose – dem gewöhnlich verwendeten Haushaltszucker – und HFCS – dem vor allem in den USA eingesetzten kalorischen Süßungsmittel von Fertiggerichten und Getränken – kein signifikanter Unterschied besteht.

Im Hinblick auf Adipositas konnte seit der Jahrtausendwende sogar eine deutlich negative Korrelation zwischen HFCS und Adipositas festgestellt werden, was zum einen auf den stagnierenden Einsatz von HFCS und zum anderen auf die wachsende, körperliche Inaktivität zurückzuführen ist.

Dieser gegenläufige Zusammenhang macht deutlich, dass HFCS nicht als Einzelfaktor schuld am zunehmenden Übergewicht in der Bevölkerung ist. Die Energie und die Art der Monosaccharide, die er liefert, können trotzdem Einfluss auf die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas haben.

Dies betrifft vor allem kalorisch gesüßte Getränke (Softdrinks), bei denen ein deutlicher Zusammenhang zwischen Konsum und Körpergewicht festgestellt werden konnte; eine Senkung der Softdrinkaufnahme kann hingegen einen Rückgang in der Adipositasprävalenz bewirken. Der derzeitige Pro-Kopf-Konsum von Softdrinks liegt bei etwa 140 – 150 kcal/d, was einem Anteil von etwa 7-9 En% entspricht.

Kalorien aus Flüssigkeiten scheinen weniger sättigend zu wirken als Kalorien aus fester Nahrung, dadurch lösen sie auch eine geringere Kompensation in der Gesamtenergieaufnahme aus. Dies könnte mitunter auch die Gewichtszunahme bei Konsum von Softdrinks erklären; jedoch korrelieren auch andere Faktoren – wie etwa TV-Konsum – positiv mit dem Körpergewicht. Die Gewichtszunahme bei hoher Aufnahme an Softdrinks sollte daher auch in Anbetracht anderer Faktoren, die zu einem Ungleichgewicht in der Energiebalance führen, bewertet werden und nicht allein auf die im Getränk enthaltene Fruktose zurückgeführt werden.

Der vorgeschlagene hormonelle Mechanismus, bei dem es aufgrund von vermindertem Insulin und Leptin zu weniger stark ausgeprägtem Sättigungsempfinden und in weiterer Folge zu erhöhter Kalorienaufnahme kommt, konnte nicht bestätigt werden.

Die aus hoch dosierten Fruktosegaben resultierenden Studienergebnisse in Bezug auf IR sowie den TG- und Harnsäure-Stoffwechsel, machen aufmerksam auf die metabolischen Wege dieses Einfachzuckers, dessen negative Effekte vor allem auf ihre lipogenetischen Stoffwechselwege zurückgeführt werden.

Erhöhte TG aufgrund gesteigerter DNL und verminderter Clearance stehen an erster Stelle, wenn es um die nachteiligen Auswirkungen von Fruktose geht; aber auch verminderte HDL-Cholesterinspiegel konnte beobachtet werden.

Beides zusammen spielt nicht nur in der Entwicklung von IR eine wesentliche Rolle, sondern stellt auch die Hauptkomponenten von Dyslipidämie, wie sie beim MetSyn vorliegen kann, dar und trägt damit erheblich zur Entstehung kardiovaskulärer Schäden bei.

Bei Gabe sehr hoher Dosen Fruktose (> 200 g/d bzw. >35 En%) konnte eine Senkung der Insulinsensitivität und einer Steigerung der IR beobachtet werden. Die verabreichte Menge ist jedoch sehr hoch und entspricht etwa 4 L eines Softdrinks.

Bei der Aufnahme von weniger als 100 g/d konnten keine signifikant negativen Effekte festgestellt werden, außer bei Personen mit bereits vorliegender IR bzw. Adipositas.

Da es sich bei den Untersuchungen um relativ kurze Zeiträume handelt – DM II und andere Stoffwechselerkrankungen entwickeln sich im Verlauf mehrerer Jahre - sollte zwischen akuter und chronischer Aufnahme unterschieden werden.

Auf lange Sicht gesehen kann davon ausgegangen werden, dass die regelmäßige Aufnahme größerer Mengen an Fruchtzucker dazu beiträgt, die Entwicklung von Fettstoffwechselstörungen, viszeraler Adipositas, Fettleber und in weiterer Folge IR, der Hauptkomponente von DM II und dem MetSyn, zu begünstigen und zu fördern.

Ab welcher Quantität von „größeren Mengen Fruktose“ gesprochen werden kann, ist schwer zu beurteilen. Die aus Interventionsstudien hervorgegangenen Messungen beruhen auf Untersuchungen, die über Tage oder Wochen durchgeführt wurden und somit wenig repräsentativ für eine chronische Aufnahme von mehreren Jahren sind. Jedoch liefern sie wesentliche Ergebnisse auf die Wirkung von Fruktose im Körper.

Es kann davon ausgegangen werden, dass eine Aufnahme von bis zu 50 g Fruktose/d keine negativen Folgen für den Organismus hat. Dies würde der Menge von etwa 1,5 L eines in Österreich erhältlichen sogenannten „Wellness-Getränkes“ entsprechen, welches nur mit Fruchtzucker gesüßt wurde, oder etwas mehr als 1 L eines mit Saccharose gesüßten Cola-Getränks. Jedoch liefern diese Mengen schon einen beträchtlichen Beitrag zur Gesamtenergieaufnahme (geht man von einem Tagesbedarf von 2000 kcal aus, entspricht diese Fruktosemenge etwa 7-10 En%).

Erst bei Konsum von ≥ 100 g Fruktose/d stellte man fest, dass die Nüchtern-TG und das Körpergewicht anstiegen. Darunter konnte nur bei den PPTG-Werten ein signifikanter Anstieg festgestellt werden. Dieser ist zur langfristigen Bewertung jedoch weniger geeignet, da ein Anstieg auch nach Konsum von fettreicher Nahrung zu beobachten ist.

Es wird daher eine Menge von 100 g/d als Obergrenze vorgeschlagen; dies würde einer Aufnahme von etwa 20 En% entsprechen.

Wie bereits besprochen konnte zwischen Fruktose und fruktosehaltigen Süßungsmitteln (Saccharose, HFCS) kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die negativen Auswirkungen und Stoffwechselvorgänge festgestellt werden – die vorgeschlagene Maximalmenge sollte demnach auch für Saccharose und HFCS gelten, womit wiederum ein Fruktosekontingent von 50 g/d erreicht wäre. Diese Dosis entspricht auch der von der WHO empfohlenen Gesamtmenge von 10 En% in Form von Zucker.

Bei dieser Dosis werden keine schädlichen Folgen für den Glukose- oder Fettstoffwechsel und kein Einfluss auf die TG-Werte festgestellt.

Ab Dosen von 25 En% können bei allen (kalorischen) Zuckerarten Anstiege im Gesamt-Körpergewicht festgestellt werden. Hierbei fällt der Unterschied zwischen Glukose und Fruktose in Bezug auf die Verteilung der Fettmassen stark ins Auge:

Fruktose scheint die viszerale Speicherung von TG stärker zu begünstigen, als dies Glukose tut.

Viszerales Fett, Hauptauslöser metabolischer und kardiovaskulärer Gesundheitsstörungen, steht in Wechselwirkung mit IR, DM II, Dyslipidämie und bewirkt vor allem bei Übergewichtigen eine Senkung der Adiponektinspiegel.

Verminderte Adiponektinwerte wiederum fördern die Entwicklung von Dyslipidämie und sind mit IR und gestörter Glukoseverwertung sowie mit Arteriosklerose assoziiert.

Des Weiteren sind viszerale Fettakkumulierungen eng mit Hyperurikämie verknüpft, welche ihrerseits die Entstehung von Radikalen (ROS) begünstigt und auf diesem Weg die Progression von BHD und NAFL begünstigen.

Wie bereits besprochen konnten ab einer Aufnahme von 100 g Fruktose (< 25 En%) Steigerungen des BMI-Wertes festgestellt werden. Zwar stammen viele der Ergebnisse aus epidemiologischen Untersuchungen – oft Querschnittsstudien – und können daher keine Kausalität liefern, dennoch sollte eine Aufnahme in diesem Bereich kritischer bewertet werden.

Auf Basis der derzeitigen Untersuchungen können keine Empfehlungen zum Fruktosekonsum ausgesprochen werden. Die als unbedenklich eingestuften 50 – 100 g/d sollten Richtwerte darstellen und der Orientierung dienen, sie gelten selbstverständlich unter der Voraussetzung, dass keine Fruktose-Intoleranz vorliegt.

Im Rahmen des Konsumentenschutzes und der Verbraucherinformation bedarf es einer Erhebung der aktuellen Bewertung des Terminus „Fruchtzucker“. Während in Fachkreisen Risiken und Gefahren für die Gesundheit hervorgehoben werden, verbinden viele Menschen mit dem Begriff die „gesündere Wahl“. Dass dies nicht der Fall ist, zeigen die Ergebnisse der in dieser Arbeit vorgestellten Studien und Untersuchungen.

Auf der anderen Seite sollten Hinweise zu Risiken, die mit erhöhter Aufnahme verbunden sind, nicht dazu führen, dass natürliche Quellen für Fruchtzucker, wie Obst oder Honig, in Verruf geraten. Um die genannten Richtwerte (bis 100 g/d) über die Aufnahme von Früchten zu erreichen, ist eine sehr hohe Aufnahme dieser notwendig (etwa 1,5 kg Äpfel und Birnen oder 300 – 400 g Trockenfrüchte).

Im Unterschied zu Softdrinks, ist es sehr unwahrscheinlich, unter normalen Umständen diese Menge an Obst zu verzehren. Gleichzeitig muss in diesem Zusammenhang die Nährstoffdichte beachtet werden, welche in Softdrinks vergleichsweise niedrig ist. Das heißt bei gleicher Energieaufnahme, profitiert der Körper ungemein mehr durch den Konsum von Lebensmitteln, die natürlicherweise Fruktose liefern.

Überblick

In den letzten 30 - 40 Jahren hat der Fruktosekonsum – insbesondere in den Vereinigten Staaten - stark zugenommen. Vor allem der Konsum an mit „High Fructose Corn Syrup“ gesüßten Getränken wird dafür verantwortlich gemacht. Epidemiologische Daten belegen, dass auch Adipositas in diesem Zeitraum stark angestiegen ist. Tierversuche zeigten die ungünstigen Folgen einer zu hohen Fruktoseaufnahme: Neben Veränderungen des Lipidstoffwechsels konnten eine verminderte Insulinsensitivität, vermindertes Sättigungsempfinden aufgrund hormoneller Verschiebungen (und dadurch gesteigerte Nahrungsaufnahme mit den Folgen einer Überernährung), Assoziationen zum Metabolische Syndrom sowie begünstigende Auswirkungen auf die Entwicklung von Bluthochdruck und Gicht beobachtet werden. Schwieriger verhält es sich bei Studien am Menschen. Hier wurden die Folgen sehr hoher Fruktoseaufnahme untersucht - die Datengrundlage zur Aufnahme moderater Fruktosemengen und ihrer Folgen ist dürrig und wird in den kommenden Jahren noch weiter erforscht werden müssen.

Abstract

Fructose consumption has increased dramatically in the last 30 - 40 years, especially in the United States. In particular, the consumption of "High Fructose Corn Syrup"-sweetened beverages is held responsible. Epidemiological data show that obesity has risen sharply during this period.

Animal studies have shown the adverse effects of excessive fructose consumption: In addition to changes in lipid metabolism increased insulin sensitivity, decreased saturation due to hormonal shifts (result in an increase of food intake with the consequences of over-nutrition) and the metabolic syndrome as well as favorable effects on the development of high blood pressure and gout were observed.

But the evidence in humans is weak. The existing studies have examined the effects of very high fructose intake - the data on the absorption of moderate amounts of fructose and its impact are minimal and will need much more research in the coming years.

Literaturverzeichnis

- ABDELMALEK, M. F., SUZUKI, A., GUY, C., UNALP-ARIDA, A., COLVIN, R., JOHNSON, R. J., DIEHL, A. M. (2010). Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 51(6), 1961–1971.
- ABDEL-SAYED, A., BINNERT, C., LÊ, K.-A., BORTOLOTTI, M., SCHNEITER, P., TAPPY, L. (2008). A high-fructose diet impairs basal and stress-mediated lipid metabolism in healthy male subjects. *The British journal of nutrition*, 100(2), 393–399.
- AEBERLI, I., ZIMMERMANN, M. B., MOLINARI, L., LEHMANN, R., L'ALLEMAND, D., SPINAS, G. A., BERNEIS, K. (2007). Fructose intake is a predictor of LDL particle size in overweight schoolchildren. *The American journal of clinical nutrition*, 86(4), 1174–1178.
- AKHAVAN, T., , ANDERSON, G. H. (2007). Effects of glucose-to-fructose ratios in solutions on subjective satiety, food intake, and satiety hormones in young men. *The American journal of clinical nutrition*, 86(5), 1354–1363.
- ALBERTI, G. (2005). Introduction to the metabolic syndrome. *European Heart Journal Supplements*, 7(Suppl D), D3
- ALBERTI, G., ZIMMET, P., SHAW, J., GRUNDY, S.M. (2006). The IDF consensus worldwide definition of the the metabolic syndrome. Internet: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (abgerufen am 29.09.2011)
- ANANIA, F. A. (2011). Non-alcoholic fatty liver disease and fructose: Bad for us, better for mice. *Journal of Hepatology*, 55(1), 218–220.
- ASNICAR, M.A., SMITH, D.P., YANG, D.D., HEIMAN, M.L., FOX, N., CHEN, Y., HSIUNG, H.M., KÖSTER, A. (2001). Absence of Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript Results in Obesity in Mice Fed a High Caloric Diet. *Endocrinology*, 142(10), 4394–4400.

- BANTLE, J. P. (2009). Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes. *The Journal of nutrition*, 139(6), 1263S-1268S.
- BASCIANO, H., FEDERICO, L., ADELI, K. (2005). Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition , Metabolism*, 2(1), 5.
- BAYTURAN, O., TUZCU, E. M., LAVOIE, A., HU, T., WOLSKI, K., SCHOENHAGEN, P., KAPADIA, S., NISSEN, S.E., NICHOLLS, S.J. (2010). The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Archives of internal medicine*, 170(5), 478–484.
- BECKER, S., DOSSUS, L., KAAKS, R. (2009). Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. *Archives of physiology and biochemistry*, 115(2), 86–96.
- BELLENTANI, S., SCAGLIONI, F., MARINO, M., BEDOGNI, G. (2010). Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 28(1), 155–161.
- BIESALSKI, H. K., BISCHOFF, S.C., PUCHSTEIN, C. (2010). Ernährungsmedizin: Nach dem neuen Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer (4., vollständig überarb. und erw). Stuttgart: Thieme.
- BJÖRKMAN, O., GUNNARSSON, R., HAGSTRÖM, E., FELIG, P., WAHREN, J. (1989). Splanchnic and renal exchange of infused fructose in insulin-deficient type 1 diabetic patients and healthy controls. *The Journal of clinical investigation*, 83(1), 52–59.
- BODEN, G. (2003). Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Experimental and clinical endocrinology , diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 111(3), 121–124.
- BRAY, G. A. (2010). Fructose: pure, white, and deadly? Fructose, by any other name, is a health hazard. *Journal of diabetes science and technology*, 4(4), 1003–1007.
- BRAY, G. A. (2010a). Soft drink consumption and obesity: it is all about fructose. *Current opinion in lipidology*, 21(1), 51–57.

- BRAY, G. A., NIELSEN, S. J., POPKIN, B. M. (2004). Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 79(4), 537–543.
- BROWN, C. M., DULLOO, A. G., YEPURI, G., , MONTANI, J.-P. (2008). Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294: R730–R737.
- BROWN, I. J., STAMLER, J., VAN HORN, L., ROBERTSON, C. E., CHAN, Q., DYER, A. R., HUANG, C.-C., RODRIGUEZ, B. L., ZHAO, L., DAVIGLUS, M. L., UESHIMA, H., ELLIOTT, P. (2011). Sugar-sweetened beverage, sugar intake of individuals, and their blood pressure: international study of macro/micronutrients and blood pressure. *Hypertension*, 57(4), 695–701.
- BRUNZELL, J. D., AYYOBI, A. F. (2003). Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *The American journal of medicine*, 115 Suppl 8A, 24S-28S.
- BUSCHER, H.-P. (ohne Datum). Hyperurikämie – Facharztwissen. Internet: <http://www.medicoconsult.de/wiki/Hyperurik%C3%A4mie> (abgerufen am 22.02.2012)
- BÜTTNER, U. (1997). Bildung von Aminosäurederivaten aus reduzierenden Zuckern und aliphatischen Aminen in der Maillard-Reaktion: Utz, Wiss. Internet: http://books.google.de/books?id=EZlgETGBw_cC (abgerufen am 09.11.2011)
- CHA, S., WOLFGANG, M., TOKUTAKE, Y., CHOHNAN, S., LANE, M. (2008). Differential effects of central fructose and glucose on hypothalamic malonyl-CoA and food intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(44), 16871–16875.
- CHATTERJEE, C., SPARKS, D. L. (2011). Hepatic lipase, high density lipoproteins, and hypertriglyceridemia. *The American journal of pathology*, 178(4), 1429–1433.
- CHEN, L., CABALLERO, B., MITCHELL, D. C., LORIA, C., LIN, P.-H., CHAMPAGNE, C. M., ELMER, P. J., ARD, J. D., BATCH, B. C., ANDERSON, C. A. M., APPEL, L. J. (2010). Reducing consumption of sugar-sweetened beverages is associated with reduced blood pressure: a prospective study among United States adults. *Circulation*, 121(22), 2398–2406.

- CHOI, H. K. , CURHAN, G. (2008). Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 336(7639), 309–312.
- CHOI, H. K., VERA, M. A. DE, KRISHNAN, E. (2008). Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology*, 47(10), 1567–1570
- CHOI, H. K., WILLETT, W., CURHAN, G. (2010). Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 304(20), 2270–2278.
- CHONG, M. F.-F., FIELDING, B. A., FRAYN, K. N. (2007). Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *The American journal of clinical nutrition*, 85(6), 1511–1520.
- CHURILLA, J., FITZHUGH, E., THOMPSON, D. (2007). The Metabolic Syndrome: How Definition Impacts the Prevalence and Risk in U.S. Adults: 1999-2004 NHANES. *Metabolic syndrome and related disorders*, 5(4), 331–342.
- CORRY, D., ESLAMI, P., YAMAMOTO, K., NYBY, M., MAKINO, H., TUCK, M. (2008). Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *Journal of hypertension*, 26(2), 269–275.
- CORVES, C. (2010). Zuckermarkt Europa - Zucker in Deutschland. Internet: http://www.zuckerinfo.de/inhalte/1_europa/1_8_5_verbrauch.htm (abgerufen am 14.09.2010)
- CRAPO, P. A., KOLTERMAN, O. G. (1984). The metabolic effects of 2-week fructose feeding in normal subjects. *The American journal of clinical nutrition*, 39(4), 525–534.
- CURHAN, G. C., FORMAN, J. P. (2010). Sugar-sweetened beverages and chronic disease. *Kidney international*, 77(7), 569–570.
- DEFRONZO, R. A., TOBIN, J. D., , ANDRES, R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *The American journal of physiology*, 237(3), E214-23.

- DEFRONZO, R. A., TOBIN, J. D., ANDRES, R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *The American journal of physiology*, 237(3), E214-23.
- DELARUE, J., NORMAND, S., PACHIAUDI, C., BEYLOT, M., LAMISSE, F., RIOU, J. P. (1993). The contribution of naturally labelled ^{13}C fructose to glucose appearance in humans. *Diabetologia*, 36(4), 338–345.
- DENKER, P. S., POLLOCK, V. E. (1992). Fasting serum insulin levels in essential hypertension. A meta-analysis. *Archives of internal medicine*, 152(8), 1649–1651.
- DIMEGLIO, D. P., MATTES, R. D. (2000). Liquid versus solid carbohydrate: effects on food intake and body weight. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal*, 24(6), 794–800.
- DOHERTY, M. (2009). New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology (Oxford, England)*, 48 Suppl 2, ii2-ii8.
- DOMINICZAK, M. H., CASLAKE, M. J. (2011). Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Annals of clinical biochemistry*. 48(Pt 6), 498–515.
- DÖRR, T. (2011). Körperliches Beanspruchungsprofil beim Laufen im Freien und auf dem Laufband im Vergleich: Eine empirische Untersuchung mittels Spiroergometrie: GRIN Verlag GmbH. Internet: <http://books.google.de/books?id=Jn6rxooDv20C> (abgerufen am 24.10.2011)
- ELLIOTT, S. S. KEIM, N. L. STERN, J. S. TEFF, K., HAVEL, P. J. (2002). Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *The American journal of clinical nutrition*, 76(5), 911–922.
- EMMERSON, B. T. (1974). Effect of oral fructose on urate production. *Annals of the rheumatic diseases*, 33(3), 276–280.
- ERDMANN, E. (2005). Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße: Springer. Internet: <http://books.google.de/books?id=SwLibhXHMgIC> (abgerufen am 15.11.2011)

- ESTEVE, E., RICART, W., , FERNÁNDEZ-REAL, J. M. (2009). Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes care*, 32 Suppl 2, S362-7.
- EXTON, J. H., , PARK, C. R. (1967). Control of gluconeogenesis in liver. I. General features of gluconeogenesis in the perfused livers of rats. *The Journal of biological chemistry*, 242(11), 2622–2636.
- FAEH, D., MINEHIRA, K., SCHWARZ, J.-M., PERIASAMY, R., PERIASAMI, R., PARK, S., TAPPY, L. (2005). Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*, 54(7), 1907–1913.
- FEIG, D. I., KANG, D.-H., JOHNSON, R. J. (2008). Uric acid and cardiovascular risk. *The New England journal of medicine*, 359(17), 1811–1821.
- FIELDS, L., BURT, V., CUTLER, J., HUGHES, J., ROCCELLA, E., , SORLIE, P. (2004). The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension*, 44(4), 398–404.
- FORMAN, J. P., CHOI, H., CURHAN, G. C. (2009). Fructose and Vitamin C Intake Do Not Influence Risk for Developing Hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(4), 863–871.
- FORSHEE, R., ANDERSON, P., STOREY, M. (2004). The role of beverage consumption, physical activity, sedentary behavior, and demographics on body mass index of adolescents. *International journal of food sciences and nutrition*, 55(6), 463–478.
- FORSHEE, R., STOREY, M. (2003). Total beverage consumption and beverage choices among children and adolescents. *International journal of food sciences and nutrition*, 54(4), 297–307.
- FOX, I. H., KELLEY, W. N. (1972). Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. *Metabolism*, 21(8), 713–721.
- FRAILE, J. M., PUIG, J. G., TORRES, R., DE, M., MARTINEZ, P., VAZQUEZ, J. J. (2010a). Uric acid metabolism in patients with primary gout and the metabolic syndrome. *Nucleosides, nucleotides , nucleic acids*, 29(4-6), 330–334.

- FRAILE, J. M., TORRES, R. J., DE, M., MARTINEZ, P., LUNDELIN, K. J., VAZQUEZ, J. J., PUIG, J. G. (2010). Metabolic syndrome characteristics in gout patients. *Nucleosides, nucleotides , nucleic acids*, 29(4-6), 325–329.
- FRAZAO, E., ALLSHOUSE, J. (2003). Strategies for intervention: commentary and debate. *The Journal off nutrition*, 133(3), 844S-847S.
- FURUKAWA, S., FUJITA, T., SHIMABUKURO, M., IWAKI, M., YAMADA, Y., NAKAJIMA, Y., NAKAYAMA, O., MAKISHIMA, M., MATSUDA, M., SHIMOMURA, I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal off Clinical Investigation*, 114(12), 1752–1761.
- GABY, A. (2005). Adverse effects off dietary fructose. *Alternative medicine review: a journal off clinical therapeutic*, 10(4), 294–306.
- GALIPEAU, D., VERMA, S., MCNEILL, J. H. (2002). Female rats are protected against fructose-induced changes in metabolism and blood pressure. *American journal off physiology. Heart and circulatory physiology*, 283(6), H2478-84.
- GAO, X., QI, L., QIAO, N., CHOI, H. K., CURHAN, G., TUCKER, K. L., ASCHERIO, A. (2007). Intake off added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women. *Hypertension*, 50(2), 306–312.
- GERMAN, J. P., WISSE, B. E., THALER, J. P., OH-I, S., SARRUF, D. A., OGIMOTO, K., KAIYALA, K. J., FISCHER, J. D., MATSEN, M. E., TABORSKY, G. J., SCHWARTZ, M. W., MORTON, G. J. (2010). Leptin Deficiency Causes Insulin Resistance Induced by Uncontrolled Diabetes. *Diabetes*, 59(7), 1626–1634.
- GIAMMATTEI, J., BLIX, G., MARSHAK, H., WOLLITZER, A., PETTITT, D. (2003). Television watching and soft drink consumption: associations with obesity in 11- to 13-year-old schoolchildren. *Archives off pediatrics, adolescent medicine*, 157(9), 882–886.
- GOLDMAN, S., ZHANG, Y., JIN, S. (2010). Autophagy and adipogenesis: implications in obesity and type II diabetes. *Autophagy*, 6(1), 179–181.
- GRAYSON, P., KIM, S., LAVALLEY, M., CHOI, H. (2011). Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care, research*, 63(1), 102–110.

- GRESSER, U. (2003). Diagnose und Therapie der Gicht. Dtsch Arztebl [Heft 44]; 100: A 2862–2870.
- GRÖBNER, W., WALTER-SACK, I. (2002). Hyperurikämie und Gicht: Diagnostik / Der konkrete Fall / Therapie. Dtsch Med Wochenschr 20247-012 002, 127: 207–209
- GRUNDY, S. M. (2005). Metabolic syndrome scientific statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 25(11), 2243–2244.
- GRUNDY, S. M. (2008). Metabolic Syndrome Pandemic. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 28(4), 629–636.
- GRUNDY, S. M., BREWER, H. B., CLEEMAN, J. I., SMITH, S. C., LENFANT, C. (2004). Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 24(2), e13-8.
- HA, V., SIEVENPIPER, J. L., SOUZA, R. J. DE, CHIAVAROLI, L., WANG, D. D., COZMA, A. I., ADRIAN I., MIRRAHIMI, A., YU, M. E., CARLETON, A. J., DIBUONO, M., JENKINS, A. L., LEITER, L. A., WOLEVER, T. M. S., BEYENE, J., KENDALL, C. W. C., JENKINS, D. J. A. (2012). Effect of Fructose on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Feeding Trials. Hypertension.
- HALLFRISCH, J. (1990). Metabolic effects of dietary fructose. The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 4(9), 2652–2660.
- HALPERN, A., MANCINI, M., MAGALHAES, M., FISBERG, M., RADOMINSKI, R., BERTOLAMI, M., BERTOLAMI, A., DE MELO M. E., ZANELLA, M. T., QUEIROZ, M.S., NERY, M. (2010). Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. Diabetology , metabolic syndrome, 2, 55.
- HAVEL, P. J. (2002). Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. Current opinion in lipidology, 13(1), 51–59.

- HEINIG, M., JOHNSON, R. J. (2006). Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 73(12), 1059–1064.
- HEINZE, E., HORN, T., WABITSCH, M., WUDY, S., SORGO, W., , HOMOKI, J. (2002). Bestimmung von Insulinresistenz und Insulinsensitivität bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 150(9), 1095–1100.
- HO, S.-Y., LAM, T.-H., JANUS, E. (2003). Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometric indices. *Annals of epidemiology*, 13(10), 683–691.
- HOLSBOER, F., GRÜNDER, G., BENKERT, O. (2007). *Handbuch der Psychopharmakotherapie*: Springer. Internet: <http://books.google.de/books?id=QsbWbZDDNxkC> (abgerufen am 07.02.2012)
- HÖRL, M. P., HÖRL, J. M., HÖRL, W. H. (2008). Hyperurikämie als Risikofaktor für Hypertonie, Atherosklerose und renale Komplikationen. Internet: <http://www.medicom.cc/medicom-at/inhalte/nephro-news/entries/NN508/Artikel-1.php> (abgerufen am 08.03.2012)
- HOSSEINI-ESFAHANI, F., BAHADORAN, Z., MIRMIRAN, P., HOSSEINPOUR-NIAZI, S., HOSSEINPANAH, F., AZIZI, F. (2011). Dietary fructose and risk of metabolic syndrome in adults: Tehran Lipid and Glucose study. *Nutrition , Metabolism*, 8(1), 50.
- HU, F. B. , MALIK, V. S. (2010). Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: epidemiologic evidence. *Physiology , behavior*, 100(1), 47–54.
- INOKUCHI, T., TSUTSUMI, Z., TAKAHASHI, S., KA, T., MORIWAKI, Y., YAMAMOTO, T. (2010). Increased frequency of metabolic syndrome and its individual metabolic abnormalities in Japanese patients with primary gout. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic , musculoskeletal diseases*, 16(3), 109–112.
- ISRAEL, K. D., MICHAELIS, O. E., REISER, S., KEENEY, M. (1983). Serum uric acid, inorganic phosphorus, and glutamic-oxalacetic transaminase and blood pressure in carbohydrate-sensitive adults consuming three different levels of sucrose. *Annals of nutrition , metabolism*, 27(5), 425–435.

- JALAL, D. I., Smits, G., Johnson, R. J., Chonchol, M. (2010). Increased fructose associates with elevated blood pressure. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 21(9), 1543–1549.
- JAMES, J. (2004). Preventing childhood obesity by reducing consumption of carbonated drinks: cluster randomised controlled trial. *BMJ*, 328(7450), 1237–0.
- JENSEN, M. D. (2008). Role of Body Fat Distribution and the Metabolic Complications of Obesity. *Journal of Clinical Endocrinology , Metabolism*, 93(11_Supplement_1), s57.
- JOHNSON, R. J., PEREZ-POZO, S. E., SAUTIN, Y. Y., MANITIUS, J., SANCHEZ-LOZADA, L. G., FEIG, D. I., SHAFIU, M., SEGAL, M., GLASSOCK, R. J., SHIMADA, M., RONCAL, C., NAKAGAWA, T. (2009). Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocrine reviews*, 30(1), 96–116.
- JOHNSON, R. J., SEGAL, M. S., SAUTIN, Y., NAKAGAWA, T., FEIG, D. I., KANG, D.-H., GERSCH, M. S., BENNER, S., SÁNCHEZ-LOZADA, L. G. (2007). Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*, 86(4), 899–906.
- JOHNSON, R. K., APPEL, L. J., BRANDS, M., HOWARD, B.V., LEFEVRE, M., LUSTIG, R. H., SACKS, F., STEFFEN, L. M., WYLIE-ROSETT, J. (2009). Dietary Sugars Intake and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 120:1011-1020.
- JOHNSON, R., TITTE, S., CADE, J., RIDEOUT, B., OLIVER, W. (2005). Uric acid, evolution and primitive cultures. *Seminars in nephrology*, 25(1), 3–8.
- JÜRGENS, H., HAASS, W., CASTAÑEDA, T. R., SCHÜRMANN, A., KOEBNICK, C., DOMBROWSKI, F., OTTO, B., NAWROCKI, A. R., SCHERER, P. E., SPRANGER, J., RISTOW, M., JOOST, H.-G., HAVEL, P. J., TSCHÖP, M. H. (2005). Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obesity research*, 13(7), 1146–1156.

- KANBAY, M., SOLAK, Y., DOGAN, E., LANASPA, M., COVIC, A. (2010). Uric acid in hypertension and renal disease: the chicken or the egg? *Blood purification*, 30(4), 288–295.
- KANG, G., GUO, L., GUO, Z., HU, X., WU, M., ZHOU, Z., ZHOU, H., LIU, S., CHEN, F. (2010). Impact of blood pressure and other components of the metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 74(3), 456–461.
- KAWANO, Y. (2011). Uric acid and blood pressure. *Circulation journal: official journal of the japanese circulation society*, 75(12), 2755–2756.
- KEARNEY, P., WHELTON, M., REYNOLDS, K., MUNTNER, P., WHELTON, P., HE, J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365(9455), 217–223.
- KIRK, E. P., KLEIN, S. (2009). Pathogenesis and Pathophysiology of the Cardiometabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Hypertension*, 11(12), 761–765.
- KOEK, G. H., LIEDORP, P. R., BAST, A. (2011). The role of oxidative stress in non-alcoholic steatohepatitis. *Clinica chimica acta, international journal of clinical chemistry*, 412(15-16), 1297–1305.
- KOOLMAN, J., RÖHM, K. (2009). *Taschenatlas der Biochemie* (4.th ed.): Georg Thieme. Stuttgart. 478S.
- KOSKA, J., STEFAN, N., PERMANA, P. A., WEYER, C., SONODA, M., BOGARDUS, C., SMITH, S. R., JOANISSE, D. R., FUNAHASHI, T., KRAKOFF, J., BUNT, J. C. (2008). Increased fat accumulation in liver may link insulin resistance with subcutaneous abdominal adipocyte enlargement, visceral adiposity, and hypoadiponectinemia in obese individuals. *The American journal of clinical nutrition*, 87(2), 295–302.
- KOTRONEN, A., JUURINEN, L., HAKKARAINEN, A., WESTERBACKA, J., CORNÉR, A., BERGHOLM, R., YKI-JÄRVINEN, H. (2008). Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes care*, 31(1), 165–169.

- KOTSIS, V., STABOULI, S., PAPAKATSIKA, S., RIZOS, Z., PARATI, G. (2010). Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 33(5), 386–393.
- KRETOWICZ, M., JOHNSON, R. J., ISHIMOTO, T., NAKAGAWA, T., MANITIUS, J. (2011). The impact of fructose on renal function and blood pressure. *International journal of nephrology*, 2011, 315879.
- KRUGER, F. C., DANIELS, C., KIDD, M., SWART, G., BRUNDYN, K., VAN, R., KOTZE, M. J. (2010). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Western Cape: a descriptive analysis. *South African medical journal*, 100(3), 168–171.
- LAST, W. (2008). Kidney disease. Internet: <http://www.health-science-spirit.com/kidney.html> (abgerufen am 20.02.2012)
- LÊ, K.-A., FAEH, D., STETTLER, R., ITH, M., KREIS, R., VERMATHEN, P., BOESCH, C., RAVUSSIN, E., TAPPY, L. (2006). A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *The American journal of clinical nutrition*, 84(6), 1374–1379.
- LÊ, K.-A., ITH, M., KREIS, R., FAEH, D., BORTOLOTTI, M., TRAN, C., BOESCH, C., TAPPY, L. (2009). Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *The American journal of clinical nutrition*, 89(6), 1760–1765.
- LEE, J. W., CHO, Y. K., RYAN, M., KIM, H., LEE, S. W., CHANG, E., JOO, K. J., KIM, J. T., KIM, B. S., SUNG, K. C. (2010). Serum uric Acid as a predictor for the development of nonalcoholic Fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. *Gut and liver*, 4(3), 378–383.
- LEITZMANN, C., MÜLLER, C., MICHEL, P., BREHME, U., TRIEBEL, T., HAHN, A., , LAUBE, H. (2009). Ernährung in Prävention und Therapie: Ein Lehrbuch: Hippokrates-Verlag. Internet: <http://books.google.de/books?id=WlupZ6iTaeQC> (abgerufen am 14.11.2011)
- LI, Y., XU, C., YU, C., XU, L., MIAO, M. (2009). Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Journal of hepatology*, 50(5), 1029–1034.

- LICHTENSTERN, H. (2003). Duden - Das Wörterbuch medizinischer Fachausdrücke: [prägnante Definitionen, Schreibung, Aussprache, Synonyme, informativ für den Fachmann, verständlich für den Laien] (7th ed.). Mannheim [u.a.]: Dudenverlag.
- LIGHT, H. R., TSANZI, E., GIGLIOTTI, J., MORGAN, K., TOU, J. C. (2009). The Type of Caloric Sweetener Added to Water Influences Weight Gain, Fat Mass, and Reproduction in Growing Sprague-Dawley Female Rats. *Experimental Biology and Medicine*, 234(6), 651–661.
- LIM, J., MIETUS-SNYDER, M., VALENTE, A., SCHWARZ, J.-M., LUSTIG, R. (2010). The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nature reviews*, 7(5), 251–264.
- LIVESEY, G., TAYLOR, R. (2008). Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *The American journal of clinical nutrition*, 88(5), 1419–1437.
- LÖFFLER, G. (2008). Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie: Mit 139 Tabellen, [jetzt mit Fällen] (7., komplett überarb). Heidelberg: Springer-Medizin-Verl.
- LÖFFLER, G., PETRIDES, P., HEINRICH, P. (2006). Biochemie und Pathobiochemie: Springer. Internet: <http://books.google.de/books?id=N1bQyq2f5CsC> (abgerufen am 25.11.2011)
- LUDWIG, D. S., PETERSON, K. E., GORTMAKER, S. L. (2001). Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet*, 357(9255), 505–508.
- MADERO, M., PEREZ-POZO, S. E., JALAL, D., JOHNSON, R. J., SÁNCHEZ-LOZADA, L. G. (2010). Dietary fructose and hypertension. *Current hypertension reports*, 13(1), 29–35.
- MALIK, V. S., POPKIN, B. M., BRAY, G. A., DESPRÉS, J.-P., WILLETT, W. C., HU, F. B. (2010). Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*, 33(11), 2477–2483.

- MALIK, V. S., SCHULZE, M. B., HU, F. B. (2006). Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*, 84(2), 274–288.
- MANRIQUE, C., LASTRA, G., GARDNER, M., SOWERS, J. (2009). The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress. *The Medical clinics of North America*, 93(3), 569–582.
- MARRIOTT, B. P., COLE, N., LEE, E. (2009). National estimates of dietary fructose intake increased from 1977 to 2004 in the United States. *The Journal of nutrition*, 139(6), 1228S-1235S.
- MARTINEZ, F. J., RIZZA, R. A., ROMERO, J. C. (1994). High-fructose feeding elicits insulin resistance, hyperinsulinism, and hypertension in normal mongrel dogs. *Hypertension* 1994, 23:456-463
- MAYES, P. A. (1993). Intermediary metabolism of fructose. *The American journal of clinical nutrition*, 58(5 Suppl), 754S-765S.
- MAYES, P. A., LAKER, M. E. (1986). Effects of acute and long-term fructose administration on liver lipid metabolism. *Progress in biochemical pharmacology*, 21, 33–58.
- MAZZALI, M., HUGHES, J., KIM, Y.-G., JEFFERSON, J. A., KANG, D.-H., GORDON, K. L., LAN, H. Y., KIVLIGHN, S., JOHNSON, R. J. (2001). Elevated Uric Acid Increases Blood Pressure in the Rat by a Novel Crystal-Independent Mechanism. *Hypertension*, 38:1101-1106.
- MCDEVITT, R. M., BOTT, S. J., HARDING, M., COWARD, W. A., BLUCK, L. J., PRENTICE, A. M. (2001). De novo lipogenesis during controlled overfeeding with sucrose or glucose in lean and obese women. *The American journal of clinical nutrition*, 74(6), 737–746.
- MEIER, U., GRESSNER, A. M. (2004). Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clinical Chemistry* 50:9, 1511–1525.

- MELANSON, K. J., ZUKLEY, L., LOWNDES, J., NGUYEN, V., ANGELOPOULOS, T. J., RIPPE, J. M. (2007). Effects of high-fructose corn syrup and sucrose consumption on circulating glucose, insulin, leptin, and ghrelin and on appetite in normal-weight women. *Nutrition*, 23(2), 103–112.
- MENGHINI, S., DELLA, C. (1987). Valutazioni sull'iperuricemia da carico di fruttosio in condizioni di alterato metabolismo dell'acido urico. *Quaderni Sclavo di diagnostica clinica e di laboratorio*, 23(4), 441–446.
- MILLER, C., MARTIN, R., WHITNEY, M., EDWARDS, G. (2002). Intracerebroventricular injection of fructose stimulates feeding in rats. *Nutritional neuroscience*, 5(5), 359–362.
- MILLER, M., CRAIG, J. W., DRUCKER, W. R., WOODWARD, HJR. (1956). The Metabolism of Fructose in Man. *Yale J Biol Med*, 29(3), 335-60.
- MINEHIRA, K., BETTSCHART, V., VIDAL, H., VEGA, N., DI VETTA, V., REY, V., SCHNEITER, P., TAPPY, L. (2003). Effect of Carbohydrate Overfeeding on Whole Body and Adipose Tissue Metabolism in Humans. *Obesity*, 11(9), 1096–1103.
- MITCHELL, D. (2004). Sugar Policies - Opportunity for Change. World Bank Policy Research Working Paper 3222. Internet: http://www-wds.worldbank.org/servlet/WDSContentServer/WDSP/IB/2004/06/01/000009486_20040601165704/Rendered/PDF/wps3222sugar.pdf (abgerufen am 19.09.2011)
- MOEBUS, S., HANISCH J. U., LÖSCH, C., BRAMLAGE, P., SCHUNKERT, H., HAUNER, H., WASEM J., JÖCKEL, K. H. (2008). Erhöhter Blutdruck und abdominale Adipositas sind die häufigsten Faktoren des metabolischen Syndroms in einer Kohorte von 35.869 Patienten in der primärärztlichen Versorgung. *Journal für Hypertonie – Austrian Journal of Hypertension* 2008; 12(2), 7-11.
- MOLLER, D. E., KAUFMAN, K. D. (2005). Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annual review of medicine*, 56, 45–62.
- MOTTILLO, S., FILION, K. B., GENEST, J., JOSEPH, L., PILOTE, L., POIRIER, P., RINFRET, S., SCHIFFRIN, E. L., EISENBERG, M. J. (2010). The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(14), 1113–1132.

- NAKAYAMA, T., KOSUGI, T., GERSCH, M., CONNOR, T., SANCHEZ-LOZADA, L., LANASPA, M., RONCAL, C., PEREZ-POZO, S., JOHNSON, R. J., NAKAGAWA, T. (2010). Dietary fructose causes tubulointerstitial injury in the normal rat kidney. *American journal of physiology*, 298(3), F712-20.
- NASEEM, K. (2005). The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Molecular aspects of medicine*, 26(1-2), 33–65.
- NIEWOEHNER, C. B. (1986). Metabolic effects of dietary versus parenteral fructose. *Journal of the American College of Nutrition*, 5(5), 443–450.
- OUYANG, X., CIRILLO, P., SAUTIN, Y., MCCALL, S., BRUCHETTE, J. L., DIEHL, A. M., JOHNSON, R. J., ABDELMALEK, M. F. (2008). Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 48(6), 993–999.
- PARK, Y. K., YETLEY, E. A. (1993). Intakes and food sources of fructose in the United States. *The American journal of clinical nutrition*, 58(5 Suppl), 737S-747S.
- PARKS, E. J., SKOKAN, L. E., TIMLIN, M. T., DINGFELDER, C. S. (2008). Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *The Journal of nutrition*, 138(6), 1039–1046.
- PAUSOVA, Z. (2006). From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 15(2), 173–178.
- PETERSEN, K. F., CLINE, G. W., GERARD, D. P., MAGNUSSON, I., ROTHMAN, D. L., SHULMAN, G. I. (2001). Contribution of net hepatic glycogen synthesis to disposal of an oral glucose load in humans. *Metabolism: clinical and experimental*, 50(5), 598–601.
- PETERSEN, K. F., DUFOUR, S., BEFROY, D., GARCIA, R., SHULMAN, G. I. (2004). Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 350(7), 664–671.
- PUIG, J. G., RUILOPE, L. M. (1999). Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *Journal of hypertension*, 17(7), 869–872.
- RABEN, A., VASILARAS, T. H., MØLLER, A. C., ASTRUP, A. (2002). Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and

- body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *The American journal of clinical nutrition*, 76(4), 721–729.
- RHO, Y., ZHU, Y., CHOI, H. (2011). The epidemiology of uric acid and fructose. *Seminars in nephrology*, 31(5), 410–419.
- RIZKALLA, S. W. (2010). Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutrition, Metabolism*, 7(1), 82.
- RODRIGUES, S. L., BALDO, M. P., MILL, J. G. (2010). Association of waist-stature ratio with hypertension and metabolic syndrome: population-based study. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 95(2), 186–191.
- SÁNCHEZ-LOZADA, L. G., TAPIA, E., JIMÉNEZ, A., BAUTISTA, P., CRISTÓBAL, M., NEPOMUCENO, T., SOTO, V., AVILA-CASADO, C., NAKAGAWA, T., JOHNSON, R. J., HERRERA-ACOSTA, J., FRANCO, M. (2007). Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *American journal of physiology. Renal physiology*, 292(1), F423-9.
- SÁNCHEZ-LOZADA, L., MU, W., RONCAL, C., SAUTIN, Y., ABDELMALEK, M., REUNGJUI, S., LE, M., NAKAGAWA, T., LAN, H., YU, X., JOHNSON, R. (2010). Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *European journal of nutrition*, 49(1), 1–9.
- SATTLER, W., MALLE, E. (ohne Datum). Sfb Lipotoxicity - Part 07: Myeloperoxidase-mediated lipotoxicity in the central nervous system. Internet: http://forschung.medunigraz.at/fodok/suchen.projekt_uebersicht?sprache_in=de,me nue_id_in=300,id_in=981 (abgerufen am 28.02.2012)
- SAUTIN, Y. Y., NAKAGAWA, T., ZHARIKOV, S., JOHNSON, R. J. (2007). Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *American journal of physiology. Cell physiology*, 293(2), C584-96.
- SCHACHTER, M. (2005). Uric acid and hypertension. *Current pharmaceutical design*, 11(32), 4139–4143.

- SCHALKWIJK, C. G., STEHOUWER, C. D., VAN HINSBERGH, V. W. (2004). Fructose-mediated non-enzymatic glycation: sweet coupling or bad modification. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 20(5), 369–382.
- SCHERRER, U., RANDIN, D., TAPPY, L., VOLLENWEIDER, P., JÉQUIER, E., NICOD, P. (1994). Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*, 89(6), 2634–2640.
- SCHINNER, S. (2009). Molekulare Untersuchungen zu Störungen der Insulinsekretion und Insulinwirkung in der Entstehung des Diabetes mellitus Typ2. Internet: http://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-17942/Habil_Schinner_PDFa%20Okt%202010.pdf (abgerufen am 08.12.2011)
- SCHWANDT, P., PARHOFER, K. P. (2006). Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention: Schattauer. Internet: <http://books.google.de/books?id=7wu6A7utuxsC> (abgerufen am 08.11.2011)
- SCHWARTZ, A., GERIN, W., DAVIDSON, K., PICKERING, T., BROSSCHOT, J., THAYER, J., CHRISTENFELD, N., LINDEN, W. (2003). Toward a causal model of cardiovascular responses to stress and the development of cardiovascular disease. *Psychosomatic medicine*, 65(1), 22–35.
- SCHWARZ, J. M., NEESE, R. A., TURNER, S., DARE, D., HELLERSTEIN, M. K. (1995). Short-term alterations in carbohydrate energy intake in humans. Striking effects on hepatic glucose production, de novo lipogenesis, lipolysis, and whole-body fuel selection. *Journal of Clinical Investigation*, 96(6), 2735–2743.
- SHAO, Q., CHIN, K.-V. (2011). Survey of American food trends and the growing obesity epidemic. *Nutrition Research and Practice*, 5(3), 253.
- SHULMAN, G. I. (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 106(2), 171–176.
- SINGH, A. K., AMLAL, H., HAAS, P. J., DRINGENBERG, U., FUSSELL, S., BARONE, S. L., ENGELHARDT, R., ZUO, J., SEIDLER, U., SOLEIMANI, M. (2008). Fructose-induced hypertension: essential role of chloride and fructose absorbing transporters PAT1 and Glut5. *Kidney international*, 74(4), 438–447.

- SMITH, B., ADAMS, L. (2011). Non-alcoholic fatty liver disease. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 48(3), 97–113.
- SOBHANI, I. (2000). Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut*, 47(2), 178–183.
- SOENEN, S., WESTERTERP-PLANTENGA, M. S. (2007). No differences in satiety or energy intake after high-fructose corn syrup, sucrose, or milk preloads. *The American journal of clinical nutrition*, 86(6), 1586–1594.
- SOLGA, S., ALKHURAISSHE, A. R., CLARK, J. M., TORBENSON, M., GREENWALD, A., DIEHL, A. M., MAGNUSON, T. (2004). Dietary Composition and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 49(10), 1578–1583.
- SPARRENBARGER, F., CICHELERO, F. T., ASCOLI, A. M., FONSECA, F. P., WEISS, G., BERWANGER, O., FUCHS, S. C., MOREIRA, L. B., FUCHS, F. D. (2009). Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *Journal of human hypertension*, 23(1), 12–19.
- SPECKMANN, E.-J., WITTKOWSKI, W. (2004). *Bau und Funktion des menschlichen Körpers: Praxisorientierte Anatomie und Physiologie* (20th ed.). München: Elsevier, Urban und Fischer.
- STANHOPE, K. L., GRIFFEN, S. C., BAIR, B. R., SWARBRICK, M. M., KEIM, N. L., HAVEL, P. J. (2008). Twenty-four-hour endocrine and metabolic profiles following consumption of high-fructose corn syrup-, sucrose-, fructose-, and glucose-sweetened beverages with meals. *The American journal of clinical nutrition*, 87(5), 1194–1203.
- STANHOPE, K. L., HAVEL, P. J. (2008). Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Current opinion in lipidology*, 19(1), 16–24.
- STANHOPE, K. L., HAVEL, P. J. (2010). Fructose consumption: recent results and their potential implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1190, 15–24.
- STANHOPE, K. L., SCHWARZ, J. M., KEIM, N. L., GRIFFEN, S. C., BREMER, A. A., GRAHAM, J. L., HATCHER, B., COX, C. L., DYACHENKO, A., ZHANG, W.,

- MCGAHAN, J. P., SEIBERT, A., KRAUSS, R. M., CHIU, S., SCHAEFER, E. J., AI, M., OTOKOZAWA, S., NAKAJIMA, K., NAKANO, T., BEYSEN, C., HELLERSTEIN, M. K., BERGLUND, L., HAVEL, P. J. (2009). Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *The Journal of clinical investigation*, 119(5), 1322–1334.
- SUGDEN, M. C. (2007). In appreciation of Sir Philip Randle: The glucose-fatty acid cycle. *British Journal of Nutrition*, 97, 809–813.
- SWARBRICK, M. M., STANHOPE, K. L., ELLIOTT, S. S., GRAHAM, J. L., KRAUSS, R. M., CHRISTIANSEN, M. P., GRIFFEN, S. C., KEIM, N. L., HAVEL, P. J. (2008). Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks increases postprandial triacylglycerol and apolipoprotein-B concentrations in overweight and obese women. *The British journal of nutrition*, 100(5), 947–952.
- TAMBA, S., NISHIZAWA, H., FUNAHASHI, T., OKAUCHI, Y., OGAWA, T., NOGUCHI, M., FUJITA, K., RYO, M., KIHARA, S., IWAHASHI, H., YAMAGATA, K., NAKAMURA, T., SHIMOMURA, I., MATSUZAWA, Y. (2008). Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese men. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 47(13), 1175–1180.
- TAPPY, L., LÊ, K. A., TRAN, C., PAQUOT, N. (2010). Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 26(11-12), 1044–1049.
- TAPPY, L., LÊ, K.-A. (2010). Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiological reviews*, 90(1), 23–46.
- TAPPY, L., RANDIN, J. P., FELBER, J. P., CHIOLERO, R., SIMONSON, D. C., JEQUIER, E., DEFRONZO, R. A. (1986). Comparison of thermogenic effect of fructose and glucose in normal humans. *The American journal of physiology*, 250(6 Pt 1), E718-24.
- TAYLOR, E. N., CURHAN, G. C. (2008). Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney international*, 73(2), 207–212.

- TEFF, K. L., ELLIOTT, S. S., TSCHÖP, M., KIEFFER, T. J., RADER, D., HEIMAN, M., TOWNSEND, R. R., KEIM, N. L., D'ALESSIO, D., HAVEL, P. J. (2004). Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(6), 2963–2972.
- TENDLER, D., LIN, S., YANCY, W. S., MAVROPOULOS, J., SYLVESTRE, P., ROCKEY, D. C., WESTMAN, E. C. (2007). The Effect of a Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot Study. *Digestive Diseases and Sciences*, 52(2), 589–593.
- TOPPING, D. L., MAYES, P. A. (1972). The immediate effects of insulin and fructose on the metabolism of the perfused liver. Changes in lipoprotein secretion, fatty acid oxidation and esterification, lipogenesis and carbohydrate metabolism. *The Biochemical journal*, 126(2), 295–311.
- TOUNIAN, P., SCHNEITER, P., HENRY, S., JÉQUIER, E., TAPPY, L. (1994). Effects of infused fructose on endogenous glucose production, gluconeogenesis, and glycogen metabolism. *The American journal of physiology*, 267(5 Pt 1), E710-7.
- TRAN, L., YUEN, V., MCNEILL, J. (2009). The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Molecular and cellular biochemistry*, 332(1-2), 145–159.
- TSOCHATZIS, E. A., PAPTAEODORIDIS, G. V., ARCHIMANDRITIS, A. J. (2009). Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. *Mediators of inflammation*, 2009, 831670.
- VAN DEN BERGHE, G. (1978). Metabolic effects of fructose in the liver. *Current topics in cellular regulation*, 13, 97–135.
- VENTURA, E. E., DAVIS, J. N., GORAN, M. I. (2010). Sugar content of popular sweetened beverages based on objective laboratory analysis: focus on fructose content. *Obesity (Silver Spring)*. 19(4), 868–874.
- VOS, M. B., KIMMONS, J. E., GILLESPIE, C., WELSH, J., BLANCK, H. M. (2008). Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape journal of medicine*, 10(7), 160.

- VUILLEUMIER, S. (1993). Worldwide production of high-fructose syrup and crystalline fructose. *The American journal of clinical nutrition*, 58(5 Suppl), 733S-736S.
- WALLNER, M. (2009). Hyperurikämie: Bloß Marker oder unabhängiger Risikofaktor für Hypertonie und andere kardiovaskuläre Erkrankungen? Provokante Gedanken zur Entstehung der "essenziellen Hypertonie". *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* 2009; 13 (4): 16-20
- WANG, X., JIA, X., CHANG, T., DESAI, K., WU, L. (2008). Attenuation of hypertension development by scavenging methylglyoxal in fructose-treated rats. *Journal of Hypertension*, 26(4), 765–772.
- WEIDMANN, P., BERETTA-PICCOLI, C., STEFFEN, F., BLUMBERG, A., REUBI, F. C. (1976). Hypertension in terminal renal failure. *Kidney international*, 9(3), 294–301.
- WEYER, C., FOLEY, J. E., BOGARDUS, C., TATARANNI, P. A., PRATLEY, R. E. (2000). Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia*, 43(12), 1498–1506.
- WHITE, J. S. (2008). Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. *American Journal of Clinical Nutrition*, 88(6), 1716S.
- WINKLER, D., PJERK, E., KASPAR, S. (2005). Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie Wien. Internet: <http://www.medizin-medien.at/dynasite.cfm?dssid=4263&dsmid=73542&dspaid=570720> (abgerufen am 09.02.2012)
- WOODS, H. F., ALBERTI, K. G. (1972). Dangers of intravenous fructose. *Lancet*, 2(7791), 1354–1357.
- WREN, A. M., SEAL, L. J., COHEN, M. A., BRYNES, A. E., FROST, G. S., MURPHY, K. G., DHILLO, W. S., GHATEI, M. A., BLOOM, S. R. (2001). Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(12), 5992.

- YAMAJI, T., IWASAKI, M., SASAZUKI, S., TSUGANE, S. (2010). Interaction between Adiponectin and Leptin Influences the Risk of Colorectal Adenoma. *Cancer Research*, 70(13), 5430–5437.
- YATABE, M., YATABE, J., YONEDA, M., WATANABE, T., OTSUKI, M., FELDER, R., JOSE, P., SANADA, H. (2010). Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *The American journal of clinical nutrition*, 92(1), 77–82.
- YOON, M. J. (2006). Adiponectin Increases Fatty Acid Oxidation in Skeletal Muscle Cells by Sequential Activation of AMP-Activated Protein Kinase, p38 Mitogen-Activated Protein Kinase, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor. *Diabetes*, 55(9), 2562–2570.
- ZAVARONI, I., CHEN, Y. D., REAVEN, G. M. (1982). Studies of the mechanism of fructose-induced hypertriglyceridemia in the rat. *Metabolism: clinical and experimental*, 31(11), 1077–1083.
- ZELBER-SAGI, S., RATZIU, V., OREN, R. (2011). Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World journal of gastroenterology: WJG*, 17(29), 3377–3389.
- ZHARIKOV, S., SWENSON, E., LANASPA, M., BLOCK, E., PATEL, J., JOHNSON, R. (2010). Could uric acid be a modifiable risk factor in subjects with pulmonary hypertension? *Medical hypotheses*, 74(6), 1069–1074.
- ZIDEK, W., NADITCH-BRULE, L., PERLINI, S., FARSANG, C., KJELDSEN, S. (2009). Blood pressure control and components of the metabolic syndrome: the GOOD survey. *Cardiovascular diabetology*, 8, 51.
- ANONYMUS. (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Internet: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/express.pdf> (abgerufen am 10.11.2011)
- ANONYMUS. (2003a). Verordnung über einige zur menschlichen Ernährung bestimmte Zuckerarten

(Zuckerartenverordnung): ZuckArtV 2003. Internet: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/zuckartv_2003/gesamt.pdf (abgerufen am 01.03.2012)

ANONYMUS. (2004). Dyslipidemia definition - Medical Dictionary definitions of popular medical terms easily defined on MedTerms. Internet: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=33979> (abgerufen am 20.02.2012)

ANONYMUS. (2005). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Volume: 28, Issue: 1, Pages: 1-7

ANONYMUS. (2005a) Wirtschaftliche Vereinigung Zucker e.V. (WVZ) / Verein der Zuckerindustrie e.V. (VdZ) - Zuckerwirtschaft für Reform mit Augenmaß. Internet: <http://www.zuckerverbaende.de/archiv/archiv/120-zuckerwirtschaft-fuer-reform-mit-augenmass.html> (abgerufen am 03.02.2012)

ANONYMUS. (2007). Begleit- und Folgeerkrankungen. Internet: <http://www.easyway.de/inhalt/wissenschaft/adipositas1.html> (abgerufen am 16.11.2011)

ANONYMUS. (2009). About the Framingham Heart Study. Internet: <http://www.framinghamheartstudy.org/about/index.html> (abgerufen am 04.12.2011)

ANONYMUS. (2010). Usual Intake of Added Sugars. Risk Factor Monitoring and Methods Branch Web site. Applied Research Program. National Cancer Institute. Internet: http://riskfactor.cancer.gov/diet/usualintakes/pop/added_sugars.html (abgerufen am 25.08.2011)

ANONYMUS. (2011a) United States Department of Agriculture and an interagency committee comprised of the World Agricultural Outlook Board (WAOB), the Foreign Agricultural Service (FAS), the Economic Research Service (ERS), the Farm Service Agency (FSA), , and the Agricultural Marketing Service (AMS). World Centrifugal Sugar Production, Supply and Distribution. Internet: <http://www.fas.usda.gov/psdonline/psdReport.aspx?hidReportRetrievalName=World+Centrifugal+Sugar+Production%2c+Supply+and+Distribution+++++++,hidReportRetrievalID=2164,hidReportRetrievalTemplateID=3> (abgerufen am 01.03.2012)

ANONYMUS. (2011b). Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL. Die 10 häufigsten Fragen zum Bluthochdruck - Aktiv gegen Bluthochdruck. Internet: <http://www.hochdruckliga.de/bluthochdruck.html> (abgerufen am 24.02.2012)

ANONYMUS. (2011c) VKS Verband der Kali- und Salzindustrie e. V.. Salz und Blutdruck: Zusammenhänge überschätzt. Internet: <http://www.vks-kalisalz.de/images/pdfs/Salz-und-Blutdruck.pdf> (abgerufen am 15.11.2011)

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbständig angefertigt habe. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut habe ich als solches kenntlich gemacht.

Ort, Datum

Unterschrift

Lebenslauf



Angaben zur Person

Nachname(n) / Vorname(n)

Göksun Catharina

Adresse

Erndtgasse 34/10/18, 1180 Wien, Österreich

Mobil

+43 (0) 676 7773285

E-Mail

Catharina.Goeksun@gmx.at

Staatsangehörigkeit

Österreich

Geburtsdatum

01.02.1985

Geschlecht

Weiblich

Berufserfahrung

Zeitraum

Seit Herbst 2011

Beruf oder Funktion

Verkauf, Beratung und Promotion

Name und Adresse des Arbeitgebers

Joseph Brot GmbH

Naglergasse 9, 1010 Wien

Private Kinderbetreuung

Mitarbeit am 7. Wiener Herzkreislauf Event

Zeitraum

Seit 2010

Beruf oder Funktion

Kurier- und Botengänge

Wichtigste Tätigkeiten und Zuständigkeiten

Konsulatserledigungen

Name und Adresse des Arbeitgebers

W&H Dentalwerk GmbH

Ignaz-Glaser-Str. 51

5111 Bürmoos

Zeitraum

11/2008 - 08/2010

Beruf oder Funktion

Empfangsdame

Wichtigste Tätigkeiten und Zuständigkeiten

Management von Reservierungen und Gästebetreuung

Name und Adresse des Arbeitgebers

DO & CO Haas Haus

Stephansplatz, Wien

Tätigkeitsbereich oder Branche

Gastgewerbe / Beherbergung und Gastronomie

Zeitraum	07/2008 - 08/2008
Beruf oder Funktion	Praktikum im Fundus der Salzburger Festspiele
Wichtigste Tätigkeiten und Zuständigkeiten	Vergabe und Sortierung von Kostümen
Name und Adresse des Arbeitgebers	Festspielhaus Salzburg
Zeitraum	01/2008 - 03/2008
Beruf oder Funktion	Assistentin in der Immobilienvermittlung
Name und Adresse des Arbeitgebers	Remax 1180 Wien
Zeitraum	2007
Beruf oder Funktion	Buffetkraft
Name und Adresse des Arbeitgebers	Bagelstation, The Roast 1090 Wien
Tätigkeitsbereich oder Branche	Gastgewerbe / Beherbergung und Gastronomie
Zeitraum	2007
Beruf oder Funktion	Frühstückshostess
Wichtigste Tätigkeiten und Zuständigkeiten	Empfang der Gäste
Name und Adresse des Arbeitgebers	Hotel Mercure Europaplatz, Wien
Tätigkeitsbereich oder Branche	Gastgewerbe / Beherbergung und Gastronomie
Zeitraum	2006
Beruf oder Funktion	Empfang
Wichtigste Tätigkeiten und Zuständigkeiten	Rezeption, Service, Küche
Name und Adresse des Arbeitgebers	Vitalsport (Sportmedizinisches Ambulatorium) 1180 Wien
Zeitraum	2005
Beruf oder Funktion	Gesunde Pause-Mitarbeiterin
Wichtigste Tätigkeiten und Zuständigkeiten	Zubereiten und Verkaufen von Speisen und Getränken
Name und Adresse des Arbeitgebers	"dm" Drogeriemarkt Vösendorf
Zeitraum	2003 - 2010
Beruf oder Funktion	Catering, Promotion
Name und Adresse des Arbeitgebers	Diverse Eventunternehmen

Schul- und Berufsbildung

Zeitraum	10/2004
Bezeichnung der erworbenen Qualifikation	Studium der Ernährungswissenschaften
Name und Art der Bildungs- oder Ausbildungseinrichtung	Universität Wien
Zeitraum	02/2005 - 05/2005
Bezeichnung der erworbenen Qualifikation	"Work Study Program"
Hauptfächer/berufliche Fähigkeiten	Verrichten von Tätigen in diversen Arbeitsbereichen der Hotellerie und Gastronomie sowie Teilnahme an angebotenen Kursen und eigene Unterrichtsklassen
Name und Art der Bildungs- oder Ausbildungseinrichtung	Zentrum für Wellbeing und Kreativität (Seminarhotel) Kiental, (Schweiz)
Zeitraum	2003 - 2004
Bezeichnung der erworbenen Qualifikation	AHS-Matura
Hauptfächer/berufliche Fähigkeiten	BORG
Name und Art der Bildungs- oder Ausbildungseinrichtung	Anton-Krieger-Gasse (Bundes Oberstufen Realgymnasium) 1230 Wien
Zeitraum	1990 - 2003
Name und Art der Bildungs- oder Ausbildungseinrichtung	Waldorfschule (Rudolf Steiner Schule) Wien Mauer

Praktika

Zeitraum	2011
	<ul style="list-style-type: none"> - Praktikum bei der Österreichischen Gesellschaft für Ernährung - Praktika bei „Sipcan“ u.a. für die Projekte „Schuljause mit Vorrang“ und Erstellung der aktuellen Milchprodukte-Liste
	1999 - 2002
	<ul style="list-style-type: none"> - Industriepraktikum bei Pischinger – Schokoladenfabrik (2002) - Sozialpraktikum in der Dorfgemeinschaft Breitenfurt (2001) - Forst- und Feldmesspraktikum (2000) - Landwirtschaftspraktikum (Herbst 1999) - Ferialpraktikum bei „Peek&Cloppenburg“ (Sommer 1999)

Persönliche Fähigkeiten und Kompetenzen

Muttersprache(n)

Deutsch

Sonstige Sprache(n)

Selbstbeurteilung

Europäische Kompetenzstufe ()*

Englisch

Verstehen				Sprechen				Schreiben	
Hören		Lesen		An Gesprächen teilnehmen		Zusammenhängendes Sprechen			
B1	Selbstständige Sprachverwendung	B1	Selbstständige Sprachverwendung	B2	Selbstständige Sprachverwendung	B2	Selbstständige Sprachverwendung	A2	Elementare Sprachverwendung

(*) Referenzniveau des gemeinsamen europäischen Referenzrahmens für Sprachen

Soziale Fähigkeiten und Kompetenzen

Eigenverantwortung, Motivation, Engagement, Selbstständigkeit, Teamfähigkeit, Toleranz, Kompromissfähigkeit, Kritikfähigkeit, Zuverlässigkeit

Organisatorische Fähigkeiten und Kompetenzen

- Planen und verbindliche Einhaltung von kurz- oder langfristigen Aufgaben oder Arbeiten
- Bereitschaft, sich neue Kenntnisse und Fähigkeiten anzueignen
- Reflektieren von Projekthaltungen und -abläufen

IKT-Kenntnisse und Kompetenzen

Office, Präsentationsprogramme, Recherche-Techniken, Internet und Datenbanken

Künstlerische Fähigkeiten und Kompetenzen

- Freude am Gestalten
- Lösungsorientierung / Finden neuer Lösungsansätze
- Kreative Offenheit

Führerschein(e)

B
Seit 2003